

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Асанова Алия Юрьевича на диссертацию Тюриной Вероники Викторовны «Особенности формирования хроноструктуры суточного профиля АД у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от сопутствующей патологии и наличия полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *PER2*, *PER3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы диссертационной работы.

У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ИБС, часто отмечаются нарушения суточных колебаний артериального давления, что предрасполагает к повышенному риску развития серьезных осложнений со стороны других систем организма и «органов-мишеней». Известно, что циклические колебания интенсивности различных биологических процессов в организме связаны с правильной организации циркадной системы организма, а ее нарушение может индуцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Структура циркадного профиля артериального давления во многом определяется функционированием «биологических часов» организма, которые реализуют свои эффекты посредством различных метаболических механизмов (продукция эпифизарного мелатонина, секреция гормонов, включая альдостерон, серотонин и т.д.). В последние десятилетия появились многочисленные данные, подтверждающие роль так называемых «часовых» генов, (*Cry*, *Per2*, *Per3* и др.), отвечающих за синхронизацию эндогенных биологических ритмов с внешними ритмами природы. В представленной диссертационной работе исследовались полиморфизмы генов *PER2*, *PER3*, генов рецепторов мелатонина *MTNR1B* и *MTNR1A*, а также эффекторных генов *CYP11B2*, *PPARG* и *ITGB3*. Ген *MTNR1B* кодирует мелатониновый рецептор 1B, который играет ключевую роль в регуляции циркадных

колебаний артериального давления. Полиморфизмы данного гена ассоциированы с изменениями уровня АД у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Гены рецепторов мелатонина MTNR1B и MTNR1A участвуют в синтезе соответствующих рецепторов, и их полиморфные варианты могут по-разному влиять на биологические эффекты мелатонина. Гены *PER2* и *PER3* являются ключевыми компонентами биологических «часов» организма и регулируют суточные колебания АД. Мутации или полиморфизмы в этих генах могут приводить к нарушению ритмичности АД, что повышает вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС. Изучение данной темы чрезвычайно важно для разработки персонализированных стратегий мониторинга и терапии пациентов кардиологического профиля. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Тюриной В.В. не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов диссертации. Автор провел клиническое исследование 272 пациентов - пациентов с ОКС, дополнительно сравнивая группы больных с артериальной гипертензией без ОКС (50 человек) и здоровую группу пациентов (50 человек). Исследование было проведено с получением добровольного информированного согласия от всех участников. Пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ, а также компьютерной программы, предназначенной для обработки данных хрономедицинских исследований «Chronos-Fit». Генотипирование ключевых локусов циркадных («часовых») генов осуществлялось методом ПЦР *real-time* с использованием стандартного набора реактивов, а уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Все перечисленные процедуры были выполнены в строгом соответствии с современными стандартами доказательной медицины и проводились на оборудовании, сертифицированном для данного вида работ. Чётко определённые критерии

включения и исключения пациентов обеспечили высокую достоверность полученных результатов исследования.

В исследовании использована репрезентативная выборка пациентов, а обработка данных осуществлялась с применением соответствующих статистических методов. Для оценки физиологических показателей применялось сертифицированное оборудование, включая суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и холтеровское мониторирование электрокардиограммы, с использованием специализированных программных продуктов. Генетический анализ проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», Россия). Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли дважды в сутки с помощью набора реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA.

Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что в исследовании впервые комплексно изучена регуляция сердечно-сосудистой системы при ОКС с использованием суточного мониторинга АД, анализа метаболита мелатонина и генетического полиморфизма генов. Впервые количественно описан гемодинамический аллостаз, связанный с пониженной ночной экскрецией 6-сульфатоксимелатонина после стентирования артерий коронарного русла. Установлена связь генов *PER2* и *PER3* с вариабельностью ЧСС и депрессивными симптомами у пациентов с ОКС. Представлены новые данные о влиянии сопутствующих заболеваний на фенотип ОКС и аллостатическую нагрузку. Рассчитан индекс аллостатической нагрузки, который объединяет хроноструктурные и биохимические маркеры для оценки риска, подтверждая высокую достоверность результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В основе научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, лежат

результаты исследования, проведенного с соблюдением всех протоколов и этических норм. Использованные методы полностью соответствуют цели и задачам работы. В разделе с результатами представлены все количественные данные, прошедшие статистическую обработку. Проведён подробный анализ и интерпретация показателей, а выводы строго базируются на результатах работы, полученных автором лично.

Ценность для науки и практики результатов работы.

Полученные автором данные вносят существенный вклад в развитие современной патологической физиологии и смежных научных специальностей. Выявлены специфические диагностические критерии и предполагаемые механизмы его формирования, которые связаны с нарушением суточного ритма экскреции метаболита мелатонина — повышением дневного и снижением ночного уровня. Выделение генотипических групп позволяет целенаправленно назначать мелатонин ночным «не-дайпперам». Внедрение определения индекса аллостатической нагрузки в клиническую практику упростит автоматическую оценку аллостатической нагрузки при острых коронарных событиях, а кластерный анализ хроногенетических фенотипов может стать основой для рекомендаций по наблюдению и реабилитации пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома. Результаты проведенного исследования подтвердило вероятность развития острого гемодинамического аллостаза несмотря на стентирование коронарных артерий у пациентов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в пяти научных работах – три статьи в журналах, включенных в перечень, рекомендованный ВАК РФ, одна публикация - в журнале, индексируемом в базах данных Scopus/WoS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и представленные в нём данные проведённого автором исследования.

Апробация результатов работы.

Результаты диссертационного исследования были представлены на конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и Европейском конгрессе кардиологов (Нижний Новгород, 2022), а также на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Москва, 2024 г.).

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Тюриной В.В. оформлена по традиционному плану, её текст изложен на 106 страницах. В работе имеется введение, обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, глава с результатами исследования, отдельная глава с обсуждением полученных результатов, заключение, список сокращений и библиография, включающая в себя 208 источников российской и зарубежной литературы. Исследование проиллюстрировано 5 графиками и 18 таблицами с количественными и качественными данными.

Результаты клинико-экспериментального исследования изложены чётко, логично и последовательно. Таблицы и иллюстрации информативны и оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями. Во введении чётко раскрыта актуальность темы, степень её разработанности, а также поставлены цель и задачи работы. Научная новизна и клиническая значимость результатов хорошо обоснованы и представляются убедительными.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, посвящённый патогенезу острого коронарного синдрома с учётом

сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Особое внимание уделено роли депрессии, суточным колебаниям артериального давления и генетическим факторам. Также рассматриваются нарушения синтеза и секреции эпифизарного мелатонина в контексте стрессовых реакций и аллостаза. Глава завершается формулировкой цели исследования, связанной с изучением предпосылок развития аллостаза при ОКС.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, включая дизайн клинико-экспериментального исследования с критериями отбора пациентов. Рассмотрены методики функционального мониторинга сердечно-сосудистой системы, молекулярно-генетического анализа с помощью ПЦР и количественного определения метаболита мелатонина (6-COMT). Также описаны методы статистической обработки данных, использованные в работе.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования, касающиеся оценки влияния сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа на течение острого коронарного синдрома. Приведены данные о частоте встречаемости генетических маркеров и их роли в формировании клинической картины, а также результаты анализа экскреции метаболита мелатонина. Определены критерии диагностики гемодинамического аллостаза и оценена аллостатическая нагрузка в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Четвёртая глава посвящена обсуждению этих результатов и их сравнению с данными других исследований. Результаты, представленные в диссертации Тюриной В.В., а также их анализ и сопоставление с данными других авторов показывают согласованность и единство подходов. Эти результаты могут быть использованы для прогнозирования развития гемодинамического аллостаза и оценки аллостатической нагрузки у пациентов с острым коронарным синдромом.

Несмотря на то, что диссертационная работа в целом выполнена на высоком уровне, при знакомстве с ней возникли некоторые замечания и вопросы:

1. При обозначении гена все буквы должны быть заглавными.
2. В разделе «2. Влияние полиморфных маркеров изучаемых генов на особенности течения ОКС» первые два предложения (для избегания неправильной интерпретации) лучше было изложить следующим вариантом: «Значимым, при уровне статистической достоверности $p < 0.05$, оказался нуклеотидный вариант в гене PER2».
3. rs934945 гена PER2 представлен в базах как SNP C>T., а не как приведенный в тексте Per2 C>G (rs934945).

Высказанные замечания не снижают общую положительную оценку представленного диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертационное исследование Тюриной Вероники Викторовны «Особенности формирования хроноструктуры суточного профиля АД у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от сопутствующей патологии и наличия полиморфных маркеров генов *MTNR1B*, *MTNR1A*, *PER2*, *PER3*, *CYP11B2*, *PPARG*, *ITGB3*», представленное в диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по определению особенностей хроноструктуры АД с точки зрения их классификации (гомеостаз или аллостаз) у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сопутствующей патологии и полиморфных маркеров генов, влияющих на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Тюрина Вероника Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры медицинской генетики ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», доктор медицинских наук (специальность 1.5.7. Генетика),

профессор, академик РАЕН



Асанов А.Ю.

26 мая 2025 г.

Подпись Асанова Алия Юрьевича заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Сведения об учреждении, где работает оппонент:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»,
Почтовый адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел. 8(499)248-53-83. e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru