

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора И.В. Радыша на диссертационную работу Луканиной Анастасии Алексеевны «Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от возраста и полиморфизма генов системы PAC (*ACE, AGT, AGTRI*), *ITGB3 и PPARG*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность исследования.

В настоящее время проблема сохранения и повышения уровня здоровья человека остается ведущей проблемой не только медицины вообще, но и патологической физиологии в частности. Наибольшую актуальность проблема эссенциальной артериальной гипертензии приобретает в аспекте оценки здоровья, которая приводит к прямым затратам системы здравоохранения и потерям в экономике, т.к. затрагивает трудоспособное население. При этом именно уровень снижения обострений гипертензивной болезни остаётся важной задачей практического здравоохранения и социального благополучия общества в целом. На основании проведенных многочисленных исследований выявлены причины и механизмы особенности развития эссенциальной артериальной гипертензии, которые успешно используются в разработке методов лечения и в превентивной медицине. При этом применение современной гипотензивной терапии не приводит к снижению заболеваемости, а лишь снижает число осложнений. Поэтому раскрытие механизмов индивидуализации гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией без метаболического синдрома с использованием индекса аллостатической нагрузки позволит обеспечить новый подход в изучении патогенеза артериальной гипертензии в патологической физиологии.

В работе определена частота полиморфных вариантов изучаемых генов, в сравнении с популяционными данными и анализ частотных характеристик полиморфизма изучаемых генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения артериального давления.

В связи с этим, диссертационная работа А.А. Луканиной, которая посвящена анализу клинико-генетических и хронобиологических аспектов

формирования эссенциальной артериальной гипертензии без метаболического синдрома в зависимости от возраста пациентов и характера ночного снижения АД на основе анализа СМАД, оценки вариабельности сердечного ритма и изучения частоты полиморфных маркеров генов RAS (ACE, AGT, AGTR1), гена необратимой агрегации тромбоцитов ITGB3, гена, активируемого пролифератами пероксисом PPAR γ является весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования состоит, прежде всего, в том, что автору впервые удалось на основе конкретных показателей (СТАД, ДП, ЦИ [АД, ЧСС, ДП], нагрузки временем и площадью, % ритма, размаха, ВСР) объективизировать понятие гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома, это позволило выявить особенности его формирования в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.

Автором в результате выполненного исследования получены новые данные, характеризующие его значение в формировании аллостатической нагрузки на организм в условиях проводимой гипотензивной терапии.

Автором впервые установлено, что вегетативная дисфункция, выявленная на фоне проводимой терапии у пациентов с АГ без метаболического синдрома, носит сочетанный характер и имеет различную частоту встречаемости и характеристики в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Достоверность представленных результатов обеспечена системностью и комплексностью исследований, достаточным количеством обследованных пациентов, применением современных лабораторных и инструментальных методов. Дизайн исследования, методология и методы исследования, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, и отвечают современным требованиям, предъявляемым к научным работам. Результаты всех экспериментальных исследований статистически обработаны и адекватно интерпретированы.

Практическая и теоретическая значимость работы состоит в том, что были определены теоретические положения, обосновывающие применение понятия аллостатического регулирования показателей центральной гемодинамики и понятия гемодинамического аллостаза у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией без метаболического синдрома. Автором определены конкретные критерии и патогенетические механизмы его формирования.

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова

медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Дальнейшие перспективы реализации результатов диссертационной работы А.А. Луканиной связаны с использованием полученных критериев анализа состояния гемодинамики и индекса аллостатической нагрузки, а также вегетативного статуса пациентов для оценки адекватности проводимой гипотензивной терапии.

Объем и структура работы. Диссертационная работа А.А. Луканиной, построена и оформлена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы с изложением собственных исследований, заключения и практических рекомендаций. Текст диссертации изложен на 123 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 17 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель включает 200 источников российской и зарубежной литературы.

Во введении автор отмечает актуальность поднимаемой проблемы, научную новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приводится подробный анализ работ отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации. Автором приведены литературные источники, в которых даны современные представления об мультифакторной природе эссенциальной гипертензии, аллостазе и аллостатической нагрузке, а также полиморфизме генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний и их функциональная значимость при артериальной гипертензии.

В главе «Материал и методы исследования» приведены материалы, полученные при исследовании 87 человек: 72 человека с первичной артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь II ст.), наблюдавшиеся в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» (поликлиническое отделение) и 15 человек – здоровые добровольцы (группа сравнения). Диагноз и стадия заболевания пациентам ставился на основании «Алгоритмов ведения пациента с артериальной гипертензией» «Антигипертензивной Лиги», Санкт-Петербург, 2019. Все пациенты получали антигипертензивную терапию согласно рекомендациям от 2018/2021 года рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH), адаптированным для использования в РФ Российским обществом кардиологов.

Всем пациентам было проведено бифункциональное исследование: 24-часовое непрерывное мониторирование артериального давления (СМАД)

суточным монитором TM-2430 (A&D, Япония) и суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера) на регистраторе Schiller TM-200 (Швейцария). Данные СМАД обрабатывались с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7 (A&D, Япония), «Chronos-Fit»®. Интервал между отдельными измерениями составлял 15 минут в дневное время (с 7.00 ч до 22.00 ч) и 30 минут в ночное время (с 22.00 ч до 7.00 ч).

В генетическое исследование вошли пациенты из общей выборки, давшие письменное информированное согласие на проведение генетического исследования (n = 49). Генетическое исследование в виде генотипирования генов системы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а именно генов AGT, AGTR1, ACE, а также гена ITGB3 и PPARG. Методом выбора являлось исследование генных полиморфизмов при использовании полимеразной цепной реакции методом горизонтального электрофореза в агарозном геле с детекцией продуктов амплификации. Используемым материалом для проводимого исследования являлась ДНК, отобранная из образцов крови обследуемых, с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Синтол» и фирма «Литех», г. Москва).

Выполнялась ПЦР генов РАС (ACE, AGT, AGTR1), гена необратимой агрегации тромбоцитов ITGB3, гена, активируемого пролифератами пероксисом PPARG. Проводилось генотипирование по полиморфным маркерам генов: ACE rs 4646994 полиморфизм Alu I/D; AGT rs699 и 4762 полиморфизм T704C, C521T (M235T и T174M); AGTR1 rs5186 полиморфизм A1166C; ITGB3 rs5918 по полиморфизм T1565C (Leu33 Pro) или традиционно A1/A2; PPARG rs1801282 полиморфизм C/G (Pro12Ala). Генотипирование полиморфных аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «SNP-экспресс» со следующей за ней электрофоретической детекцией получаемых продуктов по общепризнанной методике.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat LE 7.3.0 (AnalystSoft, Inc.). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности отличий, полученных данных, применяли U-критерий Манна – Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0,05$). Статистическая обработка полученных данных лабораторного, инструментального методов обследования проведена с использованием метода углового преобразования Фишера для оценки значимости долей различий. На основе коэффициента вариации оценивалась однородность групп.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, представлены данные анализа частот полиморфизмов изучаемых генов в

зависимости от возраста и характера ночного снижения артериального давления.

Автором показано, насколько различны генетические маркеры, участвующие в регуляции активности белков PАС, реализации их тканевых эффектов (ген PPARG) и влияния на эндотелиальную дисфункцию (ген ITGB3) у пациентов с АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и ночной динамики артериального давления, а также возможность существования различной активности белков PАС за счет наличия однонуклеотидных замен в соответствующих генах.

С помощью линейного и нелинейного анализа, а также используя интегративные показатели (ДП, СТАД) автору удалось выявить доминирование общих отличий у пациентов с АГ от группы сравнения, что расценено как проявление гемодинамического аллостаза.

Изучение вегетативного регулирования ЧСС на основе суточного холтеровского мониторинга с использованием статистических показателей и анализа RR-интервалов (гистограмма) позволило автору выявить выраженную вегетативную дисфункцию при регуляции сердечного ритма у пациентов до 60 лет (доминировала кривая со сдвигом влево, отражающую повышение активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы) и у пациентов с отсутствием снижения АД в ночное время (у 22,2% пациентов отмечалась симпатикотония, у 44,4% отмечалось повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы).

Автором установлено, что наличие гемодинамического аллостаза у пациентов с первичной артериальной гипертензией без метаболического синдрома приводит к формированию аллостатической нагрузки на организм, оцениваемой по уровню индекса аллостатической нагрузки. Наличие вегетативной дисфункции у пациентов до 60 лет и изменение ночного профиля АД являются самостоятельными факторами риска ее развития.

В главе «Заключение» автор демонстрирует способности к обобщению материала.

Выводы диссертации состоят из 5 пунктов, в которых полностью и конкретно формируется существо выполненного исследования.

Практические рекомендации подчеркивают значение данной работы для науки и практики.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Выполненное исследование демонстрирует возможности дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии в зависимости от возраста пациентов и хронобиологических особенностей в

рамках формирования гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки.

Общая характеристика работы. Оценивая представленную диссертационную работу в целом, необходимо отметить четкость постановки цели, конкретность задач, тщательность подбора методик, логику исследования и структуры всей работы. Научные положения, вытекающие из содержания диссертации, обоснованы приведенным фактическим материалом. Выводы и рекомендации отличаются предметностью формулировок. Работа имеет высокую практическую значимость. Полученные результаты могут найти применение в патофизиологии и клинической медицине.

Замечания по диссертации.

1. Цель работы очень объемная, практически состоит из 2-3 целей.
2. Хотелось бы уточнить проводился ли анализ наличия вегетативной дисфункции у пациентов в группе сравнения и какое соотношение было мужчин и женщин в данной группе?

Данные замечания не носят принципиального характера и не снижают положительной оценки и высокой научно-практической значимости диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Луканиной Анастасии Алексеевны на тему «Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от возраста и полиморфизма генов системы PAC (*ACE, AGT, AGTR1*), *ITGB3* и *PPARG*», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора Зотовой Татьяна Юрьевны, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по объективизации понятия гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома, исследованы особенности суточной гемодинамики методом анализа недискретных величин при наличии и отсутствии ночного снижения артериального давления и в зависимости от возраста, определена частота полиморфных вариантов изучаемых генов, а также анализ частотных характеристик полиморфизма изучаемых генов в зависимости от возраста и суточного индекса артериального давления.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Луканина Анастасия Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой Управления сестринской деятельностью медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор (специальность 03.03.01 - Физиология)

Радыш Иван Васильевич

11 мая 2023 г.

Вгис

Подпись доктора медицинских наук
Радыша Ивана Васильевича заверяю
Учёный Секретарь Учёного совета
Медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент



max

Максимова Т.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6., Телефон: 8 (499) 936-87-87
E-mail: information@rudn.ru