

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор -
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин

2.09. 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения заседания кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, протокол №2 от 11 сентября 2024г.

Диссертация 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*» выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН.

Тюрина Вероника Викторовна 1985 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 2009 году окончила Смоленскую Государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело».

С 2009 по 2011 гг. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» на базе РМАПО.

С 22.09.2021 г. по 21.09.2024 г. обучалась в аспирантуре РУДН по программе высшего образования по направлению 30.06.01 «Фундаментальная медицина», по профилю «Патологическая физиология», соответствующему научной специальности 3.3. Патологическая физиология, по которой подготовлена диссертация.

В настоящее время работает врачом-кардиологом кардиологического отделения Московского Многопрофильного Научно-Клинического Центра им. С.П. Боткина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

По итогам обсуждения на заседании Ученого Совета медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 18.11.2021 г., протокол № 4 принято следующее решение:

1. Утвердить название темы кандидатской диссертации аспиранта кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова МИ РУДН Тюриной Вероники Викторовны: «Патогенетические особенности формирования острой коронарной недостаточности у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19». Специальность: 3.3.3 Патологическая физиология.

2. Утвердить научным руководителем кандидатской диссертации Тюриной В.В. профессора кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, д.м.н., профессора Зотову Т.Ю. (14.00.16 – патологическая физиология).

Название темы диссертационного исследования в окончательной редакции «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*, *CYP 11B2*, *PPARG*, *ITGB3*» было утверждено на заседании Ученого совета медицинского института РУДН, 21.03.2024, протокол № 0301-08/07.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы.

Изучение механизмов воздействия на организм стресса привело к формированию понятия аллостаза и аллостатической нагрузки на организм,

определяемого, как «постоянство в изменении» [Стерлинг П., 1956]. Длительное существование организма в условиях измененного режима управления сопряжено не только с поражением органов мишеней, формирования аллостаза, но и ведет к преждевременному старению организма путем увеличения его биологического возраст. Поэтому раскрытие патогенетических механизмов формирования гемодинамического аллостаза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является актуальным научным направлением исследования и обеспечивает его научную новизну. Аллостаз относится к процессам, посредством которого организм может поддерживать стабильность в рамках формирующегося патологического состояния путем удержания изменений параметров его внутренней среды в соответствии с переменными экзогенных факторов [Sterling P., Eyer J., 1988; Schulkin J., 2012; Денисов Э. И., 2016]. В процессе реализации механизмов аллостаза происходит формирование аллостатической нагрузки на организм, определяемой на основе различных биомаркеров с использованием индекса аллостатической нагрузки (ИАН) [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019]. Если рассматривать предпосылки к формированию аллостатического механизма регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы (гемодинамический аллостаз) при ОКС, то следует обратить внимание на следующие возможные факторы его формирования: ОКС всегда происходит при реализации нейрогуморальных механизмов острого стресса. Развитие ОКС приводит к повреждению миокарда и как следствие этого возможно формирования функциональной деафферентации сердца (крайнее проявление которого – кардиогенный шок). Сочетание ОКС с АГ и СД2 типа создает дополнительные предпосылки для перевода регуляторных механизмов из состояния гомеостаза в состояние аллостаза. В проведенном автором исследовании установлен не только факт аллостатического регулирования центральной гемодинамики с формированием гемодинамического аллостаза, но и оценена роль сопутствующей патологии в виде АГ и СД2 типа как в формировании фенотипа ОКС, так и в формировании уровня

аллостатической нагрузки на организм, рассчитанный на основе индекса аллостатической нагрузки. Кроме того автором были изучены влияние полиморфных маркеров изучаемых генов на особенности реализации ОКС. Установлен достоверно более частой встречаемости у пациентов с ОКС минорного аллеля гена *Per2*, который по данным литературы участвует в формировании депрессивных расстройств психики. Кроме того, определены особенности экскреции метаболита мелатонина у пациентов с ОКС. Установлено как достоверное снижение секреции мелатонина в ночное время у пациентов с ОКС, так и возможность его извращенного синтеза с повышением уровня дневного мелатонина, что по данным литературы также наблюдается при депрессивных расстройствах психики.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:

- исследовании данных литературы по изучаемому вопросу с формулированием цели и задач исследования;
- разработки дизайна исследования;
- получении и статистической обработке полученных первичных данных;
- подготовке публикаций по результатам исследования;
- подготовке текста диссертации и автореферата.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Все исследования проводились при наличии подписанного информированного согласия пациентов на сертифицированном, предназначенном для данного вида работ оборудовании (2-х аппаратах суточного мониторирования АД ВрLAb, ооо «Петр Телегин», носитель БиПиЛАБ Н номер 14101329 и БиПиЛАБ АК номер 20017346). Генетическое исследование выполнено на сертифицированном оборудовании с использованием наборов реагентов НПФ «Литех». Исследование было одобрено Комитетом по этике при Медицинском институте РУДН (протокол № 28 от 16 мая 2024г.). Также применялись методы статистической

обработки данных, соответствующие поставленным задачам. Определение уровня 6-гидроксимелатонинсульфата в моче проводилось отдельно днем и ночью.

Новизна результатов проведенных исследований.

1. Впервые в проведенном исследовании использован комплексный подход в определении особенностей регуляции деятельностью сердечно-сосудистой системы с использованием анализа показателей СМАД, определения характера продукции эпифизарного мелатонина и изучения частотных характеристик полиморфных маркеров изучаемых генов у пациентов с ОКС.

2. Установлены различные типы секреции мелатонина у пациентов с ОКС.

3. Выявлено достоверное повышение частоты полиморфного маркера гена Per2, что в сочетании с повышенным дневным уровнем мелатонина позволяет обсуждать роль депрессивных расстройств в измененной нейрогормональной регуляции у пациентов с ОКС.

4. Установлена роль сопутствующей патологии в формировании фенотипа ОКС и развития аллостатической нагрузки на организм у пациентов с ОКС.

Практическая значимость проведенных исследований.

Полученные результаты исследования подтверждают формирование острого гемодинамического аллостаза у пациентов с ОКС несмотря на проведенное стентирование. В связи с этим, патогенетически обосновано применение корректирующей терапии уровня ночного мелатонина у пациентов с его снижением. Определение полиморфного маркера гена Per2 C>G (rs934945) позволит прогнозировать возможность развития центральной нейрогормональной дисфункции и возможности формирования депрессивных расстройств.

Ценность научных работ соискателя.

Работа Тюриной Вероники Викторовны выполнена на актуальную тему с использованием современных методов исследования, что позволяет говорить о соответствии результатов данной работы запросам современной науки. Основные результаты проведенного исследования отражены в научных публикациях и апробированы на международных конференциях, соответствующих тематике диссертационной работы.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационное исследование Тюриной Вероники Викторовны соответствует научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Диссертационное исследование соответствует пункту 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 9 «Изучение механизмов развития заболеваний и психо-соматических отклонений при воздействии на организм неблагоприятных экологических или социальных факторов; исследование роли хронобиологической составляющей в динамике развития патологических процессов, лежащих в основе болезни, и реакций организма на повреждение» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

1. Зотова Т.Ю., Луканина А.А., Тюрина В.В. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертонией без метаболического синдрома на фоне применения адекватной гипотензивной терапии // Российский кардиологический журнал.- 2022. – Том 27. №S6.- С. 8.

2. Зотова Т.Ю., Луканина А.А., Тюрина В.В. Индекс аллостатической нагрузки у пациентов с АГ // Вестник новых медицинских технологий.

Электронное издание. - 2023. – Том 17. - № 2. - С. 135-138. DOI 10.24412/2075-4094-2023-2-3-63.3

3. Зотова Т.Ю., Луканина А.А., Тюрина В.В. Анализ хроноструктуры вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от возраста // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Том 17. - №4. - С. 94-102. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-4-3-2.

4. Zotova T., Lukanina A., Blagonravov M., Tyurina V., Goryachev V., Bryk A., Sklifasovskaya A., Kurlaeva A.. Features of allostatic load in patients with essential hypertension without metabolic syndrome depending on the nature of nighttime decreases in blood pressure // Diagnostics. – 2023 - Vol. 13. №23: 3553. DOI:10.3390/diagnostics13233553

5. Благонравов М.Л., Брык А.А., Зотова Т.Ю., Комарова А.Г., Особенности суточной динамики 6-гидроксимелатонин сульфата у пациентов с острым коронарным синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – Том 18. - № 3. – С 74-83. DOI 10.24412/2075-4094-2024-3-3-1

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 28.08.2017) и не содержит заимствованного материала без ссылок и авторов.

Диссертационная работа 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*, *CYP 11B2*, *PPARG*, *ITGB3*» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 Патологическая физиология.

Заключение по диссертации Тюриной Вероники Викторовны принято на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени

В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» протокол № 2 от 11 сентября 2024 г.

Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 10, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председательствующий на заседании
заведующий кафедрой общей патологии и
патологической физиологии имени В.А. Фролова
медицинского института РУДН
доктор медицинских наук, профессор



М.Л. Благодеров

Подпись профессора М.Л. Благодерова удостоверяю
Ученый Секретарь Ученого совета
медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова