ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Радыша Ивана Васильевича 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 диссертации.

Изучение патогенетических особенностей формирования и развития острого коронарного синдрома (ОКС) представляет несомненны интерес в связи с частотой встречаемости данного заболевания, с одной стороны, и необходимостью формирования персонифицированного подхода к его терапии, с другой. Поэтому, для оценки и интерпретации функциональных изменений различных систем организма в условиях развития патологических процессов широко применяется концепция аллостаза, которая представляет собой механизм гомеостатического регулирования, проявляющийся при стрессе и связанной с ним нейрогормональной перестройке. Аллостаз определяет устойчивое состояние организма на фоне изменений, вызванных развитием дисбаланса отдельных его функций. Однако данный феномен сопровождается формированием также аллостатической нагрузки на организм, которая в свою очередь может быть измерена с использованием различных биологических маркеров.

В этой связи, можно ожидать формирование аллостаза и аллостатической нагрузки при развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, в частности, при ишемической болезни сердца. К возможным предрасполагающим факторам аллостаза на фоне острого коронарного синдрома следует отнести инициацию нейрогуморальных механизмов стресса.

Необходимо отметить, что в настоящее время неуклонно увеличивается число случаев коморбидной патологии. Так, достаточно часто у пациентов атеросклероз и ишемическая болезнь сердца достаточно часто сочетаются с артериальной гипертензией и инсулинонезависимым сахарным диабетом, что обусловливает включение дополнительных механизмов, способствующих переходу из состояния гемостаза в аллостаз. Кроме того, в возникновении

аллостатической нагрузки определённую роль могут играть процессы, связанные с изменением хроноструктуры сердечно-сосудистой системы, которая, в свою очередь, находится под влиянием «биологических часов» организма.

В данной работе применено несколько подходов к изучению данной проблемы. С одной стороны, проведена оценка влияния на фенотип заболевания сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензией и сахарного диабета 2 типа, с другой стороны, выполнен анализ состояния центральной гемодинамики, которая охарактеризована как состояние гемодинамического аллостаза. Также рассчитан индекс аллостатической нагрузки на основе биомаркеров, который рекомендован к использованию как один из новых критериев эффективности проводимой терапии острого коронарного синдрома (стентирования коронарных артерий).

Таким образом, данное комплексное исследование, направленное на изучение патогенетических механизмов формирования острого коронарного синдрома с использованием функциональных, биохимических и молекулярно-генетических методов исследования, представляется, безусловно, актуальным.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Проведено проспективное клиническое исследование пациентов с ОКС, проходивших лечение на базе ММНКЦ им. С. П. Боткина. В исследование вошли 272 пациентов с ОКС, 50 человек (группа сравнения) и 50 пациентов с артериальной гипертензией без ОКС, которые сформировали 5-ую группу. Исследование проведено при получении от пациентов информированного согласия. Во всех исследованных группах проведен одинаковый объем исследований, за исключением пациентов, которым был проведен анализ метаболитов мелатонина в суточной моче (51 пациент с ОКС и 27 человек группа сравнения). Коронароангиография не проводилась в группе сравнения и в группе пациентов с артериальной гипертензией. Критерии включения и исключения пациентов в группы были выполнены.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, адекватной статистической обработкой данных, использованием сертифицированного оборудования (СМАД, холтеровское мониторирование, программа «ChronosFit» и др.), использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», Россия) при проведении молекулярно-генетических исследований и набора реактивов для определения 6-сульфатоксимелатонина в моче методом иммуноферментного анализа (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария).

Автором получен большой объем данных, математический анализ которых выполнен корректно с помощью современных статистических

методов. Достоверность результатов исследования никаких сомнений не вызывает.

В диссертации В.В. Тюриной представлены результаты, обладающие научной новизной, которая заключается в использовании комплексного подхода в определении особенностей регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы с использованием анализа показателей СМАД, определения характера экскреции метаболита мелатонина и изучения частотных характеристик полиморфных маркеров изучаемых генов у пациентов с острым коронарным синдромом, что позволило обьективизировать понятие гемодинамического аллостаза.

Автором впервые представлены данные о влиянии сопутствующей патологии в формировании фенотипа острого коронарного синдрома и развития аллостатической нагрузки на организм у пациентов с острым коронарным синдромом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В основу научных положений, вынесенных на защиту, выводов и практических рекомендаций, положены результаты исследования, проведённого с соблюдением всех необходимых требований. Методы исследования, использованные в работе, полностью соответствуют поставленным задачам. В главах с описанием результатов собственного исследования представлены все числовые данные, полученные в соответствующих экспериментах, подвергнутые статистической обработке. Проводится их подробное описание и корректный анализ. Выводы об изменении значений исследуемых показателей делаются лишь при наличии статистически значимых отличий.

Ценность для науки и практики результатов работы. В результате проведённого исследования впервые установлен факт формирования состояния острого гемодинамического аллостаза после проведенного стентирования коронарных артерии при остром коронарном синдроме. Определены конкретные критерии формирования аллостаза и аллостатической нагрузи и патогенетические механизмы их развития. Гемодинамический аллостаз формируется на фоне извращенного (повышен днем) и сниженного ночного уровня метаболита мелатонина. Полученные данные представляют существенный интерес как для фундаментальной науки, так и для клинической практики.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации Тюриной В.В. опубликовано 5 научных работ, в числе которых 3 статьи в изданиях из Перечня,

рекомендованного ВАК РФ, и 1 статья в журнале, индексируемом в МЦБ Scopus/WoS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации полностью соответствует материалам диссертационного исследования.

Апробация результатов работы. Результаты работы доложены и обсуждены на конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (г. Нижний Новгород, 2022 г.) и на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН (2024 г.).

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа В.В. Тюриной написана хорошим литературным языком, изложена на 106 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, список сокращений и список литературы, состоящий из 208 источников российской и зарубежной литературы. Работа проиллюстрирована 5 рисунками 18 таблицами.

Во введении автор описывает актуальность имеющейся научной проблемы, формулирует цель, задачи исследования.

Первая глава диссертационной работы представлена обзором литературы, который состоит из 8 разделов и содержит ссылки на публикации российских и зарубежных авторов преимущественно за последние 5 – 10 лет. В данной главе содержится достаточно полный и глубокий анализ состояния исследуемого вопроса. Так, в первом разделе анализируются данные о патогенезе формирования острого коронарного синдрома, влияние сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Отдельно оценивается роль депрессивных расстройств в патогенезе острого коронарного синдрома. Рассматриваются особенности суточной динамики артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом, роль полиморфных маркеров генов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Роль нарушения синтеза мелатонина рассматривается в связи с развитием стресса и возможного формирования аллостаза и аллостатической нагрузки на организм. Литературный обзор логично подводит к цели диссертационного исследования. Автор делает заключение о том, что при остром коронарном синдроме создаются предпосылки для формирования аллостаза.

Глава 2 содержит подробное описание материала и методов исследования. Охарактеризован дизайн исследования, указаны критерии включения и исключения пациентов из групп. Подробно описаны методы функционального анализа (СМАД, холтеровское мониторирование), молекулярно-генетического исследования, биохимического исследования (определение содержания метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина в моче). Подобраны адекватные методы статистического анализа.

В главе 3 представлены результаты собственного исследования, направленного на оценку влияния сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа на фенотип течения острого коронарного синдрома. Представлены данные о частотных характеристиках полиморфных маркеров изучаемых генов с проведением оценки их влияния на фенотип заболевания ОКС. Представлены данные о динамике экскреции мелатонина у пациентов с острым коронарным синдромом. Выделены критерии, позволяющие оценить наличие гемодинамического аллостаза. Проведена оценка аллостатической нагрузки в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных результатов и сопоставлению их с данными, представленными в более ранних исследованиях в рамках заявленной тематики.

В целом следует отметить, что представленные в диссертации Тюриной В.В. данные, их интерпретация и обсуждение с результатами аналогичных исследований других авторов обладают концептуальным единством и могут быть использованы для прогнозирования формирования гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки у пациентов с острым коронарным синдромом.

Замечания по работе.

По диссертационной работе принципиальных замечаний нет.

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 актуальной и важной научной задачи по оценке влияния сопутствующей патологии на фенотип острого коронарного синдрома, уровень аллостатической нагрузки на организм и критериальной оценки формирования гемодинамического аллостаза при остром коронарном синдроме.

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.

Дата: 26 мая 2025 г.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой
управления сестринской деятельностью
медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
доктор медицинских наук
(14.00.17. Нормальная физиология)
профессор Радыш Иван Васильевич

Подпись профессора И.В. Радыша заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
к.фарм.н., доцент Т.В. Максимова

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 10, корп. 2, каб. 443
тел.:
Электронная почта: radish-iv@rudn.ru