

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой факультетской и поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Натальи Юрьевны Григорьевой на диссертационную работу Рахмановой Ольги Владимировны на тему «Патогенетическая роль свободнорадикального окисления в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у людей разного возраста», представленную в диссертационный совет Д 208.039.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология

Актуальность темы исследования

Кардиология богата многочисленными исследованиями, посвященными изменениям органов и систем на фоне сердечно-сосудистой патологии. Особенностью современного этапа науки стал переход от анализа показателей физиологических систем в динамике к изучению их взаимодействия в условиях нормы и патологии на основе теорий и представлений других наук, в частности биофизики и биохимии. В научных исследованиях настоящего времени прослеживается тенденция анализа совокупности процессов, обеспечивающих реализацию различных приспособительных функций, адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям внешней и внутренней среды.

Свободные радикалы и их метаболиты играют важную роль, как в нормальной жизнедеятельности организма, так и в развитии многих патологий. Так, с окислительным стрессом ассоциируются такие заболевания и состояния, как старение, ишемические повреждения, повышение артериального давления, психологические стрессы, онкологические процессы. Свободнорадикальный метаболизм относится к одному из самых старых способов регуляции гомеостаза и, это звено оказывается задействованным при любых его нарушениях. Окислительный стресс неразрывно связан с другими видами метаболических нарушений, такими как нитрозативный и карбонильный стрессы. Следовательно, понимание

нитрозативный и карбонильный стрессы. Следовательно, понимание механизмов свободнорадикальных процессов дает возможность глубже исследовать связанные с ними патофизиологические звенья.

В клинической практике не существует четких методов оценки интегрального показателя окислительного стресса. Принят в основном маркерный подход определения уровня свободнорадикального окисления и антиоксидантной емкости. С этой точки зрения нахождение интегрального значения окислительно-восстановительных реакций представляет интерес для медицинской науки и практики.

В связи с вышеизложенным, следует признать актуальность и значимость темы диссертационного исследования О.В. Рахмановой.

Научная новизна исследования

Впервые дана сравнительная развернутая характеристика широкого спектра субстратов окисления, таких как оксид азота, альбумины, липиды. Изучено взаимодействие, соотношение и роль их перекисей в нарушении функций сосудистого эндотелия.

Подтверждено, что в физиологических условиях состояние окислительного гомеостаза ассоциировано с возрастом и определяется балансом реакций свободнорадикального окисления и уровнем экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы.

При гипертонической болезни II стадии подтвержден возраст-ассоциированный характер перекисного окисления липидов, определено значение процессов нитрозилирования и карбонилирования белков в зависимости от возраста, в частности, показано повреждающее действие на сосудистую стенку нитротирозина.

В ходе системного многофакторного анализа определен вклад измеренных перекисных метаболитов и внеклеточной супероксиддисмутазы в патогенез дисфункции эндотелия. На его основе разработана программа для оценки и диагностики степени эндотелиальной дисфункции у людей разного возраста, страдающих гипертонической болезнью.

Предложенные методы и подходы в целом составляют единый комплекс, позволяющий получить уникальную информацию о свободнорадикальном звене гомеостаза в норме и при ГБ II стадии.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Обоснованность полученных результатов вытекает из высокого методического уровня проведенного исследования, достаточного массива клинического материала, грамотной статистической обработки, начиная с определения должного количества обследованных людей и заканчивая системным многофакторным анализом. В работе использованы разнообразные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Научные положения, выводы и заключение, полученные в диссертации основаны на корректном использовании современных методов статистического анализа, достоверность результатов, характеризующихся подробным и тщательным описанием, не вызывает сомнений. Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенных автором исследований.

Диссертационная работа представлена в печати на должном уровне – по результатам исследования опубликовано 21 печатная работа, из них 3 публикации – научные статьи из рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК России. Опубликованные работы в полной мере отражают диссертационное исследование.

Практическая ценность результатов

Практическая значимость результатов заключается в разработке метода определения степени выраженности дисфункции эндотелия, который может быть рекомендован для использования в практике диагностики гипертонической болезни на ранних стадиях терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, гериатрами..

С этой целью была разработана программа для оценки окислительно-восстановительного статуса и степени эндотелиальной дисфункции у людей разного возраста с артериальной гипертонией («Redox/ЭД»), которую можно рекомендовать для использования в практической работе кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, а также в учебном процессе медицинских вузов.

Соответствие темы диссертационного исследования заявленной специальности

Тема диссертационного исследования соответствует специальности 14.01.05 – Кардиология согласно «Паспорту научной специальности» ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Общая характеристика работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, что соответствует стандартной структуре. Объем диссертации - 121 страница машинописного текста. Диссертация содержит 20 таблиц, 8 рисунков. Список литературы включает 179 источников, из них 78 – российских и 101 – зарубежных.

Во введении изложены актуальность диссертационного исследования, степень разработанности темы работы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, отражены личный вклад автора, реализация результатов работы, степень достоверности и апробация результатов, сведения о структуре и объеме рукописи.

В обзоре литературы содержатся сведения об основных источниках и мишенях свободнорадикальных процессов в организме человека в норме и при патологии. Подробно описаны представления об окислительно-восстановительных реакциях и их роли в поддержании и нарушениях гомеостаза. Структурировано и четко изложен материал, описывающий окислительный, нитрозативный и карбонильный стрессы. Рассмотрена роль экстрацеллюлярной формы супероксиддисмутазы в сдерживании окислительного стресса, а также роль нарушений окислительно-восстановительных реакций в повреждении сосудистой стенки при артериальной гипертонии.

Объем литературного обзора и широта охвата научных вопросов достаточные. Обзор изложен грамотным, научным языком.

В главе «Материалы и методы» подробно представлено описание исследуемой группы пациентов разного возраста, страдающих гипертонической болезнью и контрольной группы, состоящей из лиц аналогичного возраста без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Даны их клинические и дополнительные лабораторные

характеристики. Также изложены методы научного исследования и статистического анализа.

В третьей главе изложены результаты и обсуждение раздела работы, связанного с состоянием окислительных и антиокислительных процессов у людей без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным уровнем артериального давления. Представлены данные об уровне маркеров окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов в данной группе пациентов.

В четвертой главе представлены результаты изучения состояния окислительных и антиоксидантных процессов у людей среднего и пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью. Обсуждается изменение уровня продуктов перекисного окисления липидов, окисления оксида азота, в том числе нитротирозина, белков и колебания уровня внеклеточной супероксиддисмутазы при повышении артериального давления. Рассмотрена системная организация изменения окислительно-восстановительных реакций у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от возраста и степени эндотелиальной дисфункции.

В заключении кратко изложены основные результаты и концепция проведенного исследования. Также полученные результаты сопоставляются с данными работ других авторов. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов.

Замечаний по оформлению автореферата нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Вопросы и замечания

В ходе изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. В исследование включались пациенты гипертонической болезнью II стадии с 1-2 степенью артериальной гипертензии, а как они распределялись по степени сердечно-сосудистого риска, и были ли выявлены особенности окислительного стресса и состояния функции эндотелия в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска?
2. В исследовании уровень продуктов метаболизма оксида азота у пациентов оценивали по содержанию стабильного метаболита NO - нитрита (NO₂-) в плазме крови, однако нередко в современных исследованиях представляются результаты по двум конечным метаболитам – нитратам и нитритам с помощью реакции Грисса (Окрут

И.Е. и др., 2011), как наиболее верифицированных маркеров оценки метаболизма оксида азота. Объясните выбор вашей методики.

3.

Рекомендации по практическому внедрению результатов диссертационного исследования

Практикующим врачам (кардиологам, терапевтам, врачам общей практики, гериатрам), аспирантам, ординаторам, студентам медицинских высших учебных заведений рекомендуется к использованию приложение, с помощью которого на основе биохимических показателей крови, характеризующих окисление липидов, белков, оксида азота, можно произвести расчет окислительно-восстановительного статуса (Redox - статуса) и по его интегральному значению определить степень эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов разного возраста с артериальной гипертонией.

Выявленные автором сведения о роли патогенетического влияния продуктов окислительного метаболизма белков, липидов и оксида азота и их значение в развитии ЭД гипертензивного генеза разной степени тяжести должны стать частью обучающего курса студентов медицинских ВУЗов (патофизиология, кардиология, терапия, гериатрия, ОВП), ординаторов, повышения квалификации врачей.

Заключение

Диссертация Рахмановой Ольга Владимировны на тему «Патогенетическая роль свободнорадикального окисления в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии у людей разного возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05. – Кардиология, выполненная на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет», является законченным научным исследованием, решающим важную задачу значимости системных изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести у больных гипертонической болезнью II стадии, соответствует основным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п.9 и п.10

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г. С дополнениями от 21.04.2016 г. №335, а ее автор – Рахманова Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой

факультетской и поликлинической терапии

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

Шифр специальности:

14.01.04 – внутренние болезни



Наталья Юрьевна Григорьева

Дата: «26» 04 20 19 г.

Адрес: 603001, г. Нижний Новгород, пл.Минина, 10/1

Телефон: 8-831-422-12-54

Адрес электронной почты: grigoreva28@mail.ru

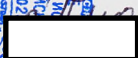
Подпись и контактные данные

д.м.н., доцента Н.Ю. Григорьевой заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

д.б.н.



Наталья Николаевна Андреева