

ОТЗЫВ

официального оппонента, первого проректора-проректора по учебно-воспитательной и социальной работе, заведующего кафедрой пропедевтической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Щукина Юрия Владимировича 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

Актуальность избранной темы не вызывает сомнений. К настоящему времени недостаточно изучено влияние продуктов оксидативного, нитрозилирующего и карбонильного стресса на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции у лиц разных возрастных групп с нормальным артериальным давлением и у людей, страдающих артериальной гипертензией.

В современной медицинской науке четко определилось значение окислительного стресса как ключевого патогенетического механизма при заболеваниях, входящих в сердечно-сосудистый континуум. Одно из самых распространенных среди них – артериальная гипертензия (АГ).

В окислительно-восстановительных реакциях организма принимают участие все компоненты его метаболизма. В первую очередь активные формы кислорода вступают в химические реакции с ненасыщенными жирными кислотами и запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ вызывает альтерацию белков, нуклеиновых кислот, липидных структур клетки. Стимуляция свободно радикальных процессов в тканях внутренних органов усиливает продукцию в них эндогенных альдегидов и, как следствие этого - возникает карбонильный стресс.

При распаде липопероксидов в окисленных липопротеинах низкой плотности генерируются ненасыщенные альдегиды и малоновый диальдегид (МДА) - один из наиболее распространенных альдегидов, образующихся в результате перекисного окисления арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Кроме того, МДА индуцирует процесс карбонилирования - образование окисленных модифицированных белков.

Среди продуктов пероксидации существенная роль в повреждении клеточных структур и нарушениях их функционирования принадлежит также перекисям азота – нитритам, нитропероксиду и пероксинитриту, обладающему сильным токсическим воздействием на клетки и ткани организма.

Дополнительные белковые продукты окисления (АОРР– advanced oxidation protein product) рассматриваются в качестве маркеров выраженности окислительного стресса, повышение их уровня в сыворотке крови сопряжено с развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Следует также подчеркнуть патогенетическую роль карбонильного стресса в формировании клеточных повреждений внутренних органов.

Таким образом, предикторами и непосредственными факторами патогенеза большого числа заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ, признается интенсификация свободнорадикального окисления всех главных метаболических субстратов – липидов, белков, оксида азота, что при неэффективности системы антиокислительной защиты приводит к оксидативному стрессу с его нитрозилирующим и карбонильным компонентами. При изучении метаболических окислительных механизмов в патогенезе АГ остается много невыясненных и противоречивых вопросов, особенно в отношении сочетанных окислительных изменений.

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

Научная новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые изучено взаимодействие, соотношение и роль перекисей оксида азота, альбуминов, липидов в нарушении функций сосудистого эндотелия. Выявлено, что степень эндотелиальных поражений на фоне ГБ II стадии зависит от выраженности реакций пероксидации и фазовых изменений концентрации конечного продукта нитрозилирования - нитротирозина.

В результате системного многофакторного анализа автором определен интегральный показатель свободнорадикального окисления при ГБ II стадии в зависимости от возраста больных, степени ЭД и наиболее значимые в его структуре отдельные параметры с наибольшими весовыми коэффициентами.

Разработана программа для ЭВМ оценки состояния свободнорадикального окисления, значимости его отдельных параметров в анализе тяжести поражений органов-мишеней и степени эндотелиальной дисфункции у людей разного при ГБ - «Redox/ЭД».

Высокий методический уровень диссертационной работы, обширный массив данных, достаточное количество клинического материала, грамотная статистическая обработка обуславливают должную обоснованность и достоверность полученных результатов исследования.

В диссертации четко сформулирована цель и логично определены задачи для ее реализации, представлены научная новизна, практическая значимость и характеристика диссертационной работы.

Следует отметить методы исследования, широко охватывающие различные составляющие окислительного стресса и их субстраты. Применение данных методик соответствует поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достоверны, логично обоснованы, обладают научным и практическим значением. Всё вышеизложенное позволяет заключить, что работа выполнена на высоком методическом уровне.

Содержание диссертации соответствует шифру избранной специальности: 14.01.05 – кардиология.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Практическая значимость работы состоит в том, что определение редокс-состояния открывает перспективы не только диагностики, но и оценки тяжести поражений эндотелия при АГ, дает возможность прогнозировать его прогрессирование.

С помощью разработанного приложения (Redox/ЭД) 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.

Расчет значений редокс-состояния, использованный в настоящей работе, может служить вспомогательным методом определения степени эндотелиальной дисфункции.

Программу для оценки окислительно-восстановительного статуса и степени дисфункции эндотелия у людей разного возраста с артериальной гипертонией («Redox/ЭД») можно рекомендовать для использования в практической работе кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Рахмановой Ольги Владимировны имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, содержит 20 таблиц и 8 рисунков. Список литературы включает 179 источников, из них 78 – российских и 101 – зарубежных.

Во введении представлена актуальность диссертационного исследования, дана оценка степени разработанности темы, четко сформулированы цель и со-

ответствующие ей задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту, результаты внедрения исследования, опубликованные работы.

Обзор литературы освещает современное состояние проблемы и отражает актуальность проведенного исследования. Обзор написан в доступном стиле, проведен подробный анализ публикаций отражающих медико-социальную значимость совершенствования ранней иммуноферментной диагностики эндотелиальной дисфункции при повышении артериального давления. Обзор литературы представлен с позиции критического анализа и авторского суждения по существу изучаемой проблемы. Из обзора литературы становится ясной недостаточная изученность проблемы и целесообразность данного исследования. Глава написана хорошим литературным языком, читается с интересом.

В главе «Материалы и методы» приводятся клинические характеристики исследуемых групп – основной группы пациентов разного возраста, страдающих ГБ II стадии 1,2 степени АГ и контрольной группы лиц без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматриваются критерии включения и исключения из исследования. Описаны методические подходы статистической обработки данных.

В третьей главе представлена информация об уровне маркеров окислительного, нитрозилирующего и карбонильного стрессов у людей среднего и пожилого возраста без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным уровнем артериального давления.

Четвертая глава посвящена клинико-anamnestической характеристике, анализу данных лабораторно-инструментального обследования пациентов с артериальной гипертонией. Проведен сравнительный анализ вышеперечисленных показателей в группах пациентов, страдающих АГ, среднего и пожилого возраста. Также предлагается новый метод оценки изменений редокс-потенциала у больных ГБ II стадии в зависимости от возраста и выраженности нарушений вазотонической эндотелиальной функции.

В заключении автор проводит обсуждение полученных результатов в сопоставлении с имеющимися данными литературы по изучаемой теме.

Диссертационное исследование содержит 4 вывода, соответствующие поставленным цели и задачам и отражающие полученные результаты. Все выводы обоснованы, логичны и достаточно полно отражают результаты проведенной автором работы. Практические рекомендации нареканий не вызывают.

Диссертация написана литературным русским языком, читается с интересом. Основные положения исследования опубликованы в 21 печатной работе, из них 3 публикации – научные статьи из рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК России. Результаты, представленные в диссертационном исследовании, неоднократно были доложены на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенным в диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Вопросы и замечания

В ходе изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. В исследование были включены пациенты с гипертонической болезнью II стадии. Каким образом диагностировалась гипертрофия левого желудочка?
2. Учитывалось ли применение пациентами антигипертензивных препаратов на момент исследования? Имеются ли данные о влиянии антигипертензивных препаратов на показатели оксидативного, нитрозилирующего и карбонильного стрессов у пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих АГ?

Заключение

Диссертация Рахмановой Ольга Владимировны на тему «Патогенетическая роль свободнорадикального окисления в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии 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 ме-

дицинский университет», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи современной кардиологии – определение 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.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г. с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Рахманова Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент:

первый проректор – проректор по учебно-воспитательной и социальной работе, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный работник высшей школы РФ доктор медицинских наук, профессор
Шифр специальности: 14.01.05 – кардиология

Юрий Владимирович Щукин

Дата: 04 » июня 2019 г.

Адрес: 443099, г. Самара, улица Чапаевская, 89

Телефон: +7 (846) 276-77-95

Адрес электронной почты: samgmu_pt@mail.ru

