

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора РАН, Виткиной Татьяны Исааковны на диссертационную работу Лесной Анастасии Сергеевны на тему: "Окислительная модификация биомолекул и изменение параметров тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде", представленной к защите на соискание учёной степени кандидата наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

На сегодняшний день нарушения сна остаются недооцененной проблемой общественного здравоохранения в связи с ростом их распространенности среди населения, что особенно выражено с возрастом. Однозначного объяснению этому явлению нет, но отмечено, что у женщин увеличение встречаемости нарушений сна совпадает с наступлением менопаузы, с последующим их ростом по мере продолжительности климактерия. Как показано в литературном обзоре диссертации, выраженное снижение эстрогенов в менопаузе и некоторых других гормонов, например мелатонина, могут приводить не только к инсомнии, но и к развитию окислительного стресса в период климактерия, так как многие из них обладают антиоксидантными свойствами.

Действительно, при анализе литературы последних лет было отмечено, что у женщин с инсомнией в климактерии интенсивность процессов свободнорадикального окисления может увеличиваться по пути перекисного окисления липидов. Однако пути окисления белков, нуклеиновых кислот и их модификация углеводами, продукты которых вносят свой вклад в развитие окислительного стресса, а также возможность возникновения карбонильного стресса до сих пор не выяснены. Также нет однозначных данных по участию в интенсивности свободнорадикальных процессов тиол-дисульфидной системы, действие которой направлено на нейтрализацию окислительных и карбонильных продуктов реакций.

Важным, при рассмотрении данного вопроса, является необходимость учитывать этническую принадлежность испытуемых, так как метаболические процессы, в том числе и процессы свободнорадикального окисления, характеризуются разной интенсивностью метаболических реакций и активацией компенсаторных процессов для каждого отдельного этноса.

Таким образом, проведенное Лесной Анастасией Сергеевной диссертационное исследование, имеющее цель раскрыть закономерности изменений параметров окислительного повреждения белков, липидов, ДНК и оценить в этом роль тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде для патогенетического обоснования методов их коррекции и профилактики, весьма актуальна и современна.

### **Научная новизна исследования**

В ходе выполнения диссертационной работы автором получены новые данные об интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активности тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этносов в период климактерия. Установлены изменения исследуемых параметров у женщин обоих этносов при наличии инсомнии в климактерическом периоде, с разграничением последнего на фазы. Определены наиболее информативные показатели при данной патологии, на их основе составлены уравнения линейной классификационной функции, позволяющие объективно определить наличие инсомнии у женщин по уровню исследуемых показателей. Полученные результаты послужили основой для разработки дифференцированного подхода к антиоксидантной коррекции и профилактики нарушений в системе свободнорадикального гомеостаза в зависимости от этнической принадлежности пациенток и стадии климактерического периода.

## **Значимость для науки и практики полученных результатов**

В ходе выполнения диссертационной работы получены новые фундаментальные знания о характере окислительной модификации липидов, белков, нуклеиновых кислот, их модификации углеводами и определена роль в интенсивности этих процессов тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в период климактерия. У женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе выявлено развитие карбонильного стресса с одновременной активацией тиол-дисульфидной системы; с инсомнией в постменопаузе – развитие окислительного стресса с модификацией нуклеиновых кислот. У женщин бурятского этноса показана активация тиол-дисульфидной системы на протяжении всего периода климактерия и развитие окислительного стресса в постменопаузе. Эти результаты послужили основой для разработки персонализированного подхода к патогенетической антиоксидантной терапии коррекции и профилактики окислительного/карбонильного стресса у лиц с инсомнией в период климактерия. Женщинам русского этноса в перименопаузе необходима антиоксидантная терапия, направленная на нивелирование карбонильного стресса, но исключая добавки глутатиона; в постменопаузе – комплексная антиоксидантная терапия. Женщинам бурятского этноса в перименопаузе, несмотря на отсутствие изменений в исследуемых параметрах, необходим приём антиоксидантных добавок для профилактики развития окислительного стресса по мере длительности климактерического периода; соответственно в постменопаузе необходим приём антиоксидантов для снижения окислительного стресса. Стоит отметить, что для женщин бурятского этноса рекомендуемые препараты на основе антиоксидантов не должны содержать в составе глутатион.

Таким образом, работа имеет важную теоретическую основу и несомненное значение для практического здравоохранения. Результаты исследования могут использоваться в реальной клинической практике в

персонифицированных лечебно-профилактических подходах для пациенток с инсомнией в период климактерия.

### **Структура диссертации, её содержание и завершенность в целом**

Диссертационная работа Лесной А.С. построена по классическому принципу и состоит из введения, глав "Обзор литературы", "Материалы и методы", "Результаты и обсуждение", заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы.

Во введении диссертант обосновывает актуальность выполненного исследования, согласно которой чётко сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна работы, основные положения, выносимые на защиту, отмечена апробация результатов исследования.

Обзор литературы систематизирован, изложен в доступной форме, включает в себя достаточное количество отечественных и зарубежных источников, преимущественно последних 5-10 лет издания. В обзоре литературы отражен современный взгляд на проблему развития окислительного/карбонильного стресса, в том числе в период климактерия. Отмечена роль в интенсивности свободнорадикальных процессов тиол-дисульфидной системы. Описаны изменения процессов окислительной модификации основных видов макромолекул при нарушениях сна, в частности инсомнии сформировавшейся в период климактерия. Рассмотрен этнический аспект нарушений сна и характер свободнорадикальных процессов у женщин русского и бурятского этносов.

Во второй главе "Материалы и методы исследования" представлена чёткая характеристика обследованных женщин и принцип их распределения на группы, продемонстрирован дизайн исследования, основные методы анкетирования, инструментального и лабораторного исследования. Представленные методы статистического анализа данных современны и адекватны цели и задачам работы.

В главе "Результаты и обсуждение" анализируется состояние свободнорадикального гомеостаза в контрольных группах женщин двух этносов в зависимости от фазы климактерия, в группах женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в климактерическом периоде и изменение у них исследуемых параметров в зависимости от длительности климактерического периода. Проведено сравнение полученных результатов между этническими группами, сопоставление с результатами, полученными российскими и зарубежными исследователями. На основе исследуемых параметров рассчитаны математические модели для оценки наличия инсомнии у пациенток в зависимости от их этнической принадлежности и фазы климактерия. Всё характеризуется структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах, соответствуют поставленным задачам.

Список сокращений сформирован по алфавиту, содержит все встречаемые аббревиатуры. Список литературы содержит 296 источников, включает авторитетные международные и российские работы последних лет, из которых 127 на русском языке и 169 на иностранных языках. Рукопись диссертации включает в себя 10 рисунков и 11 таблиц, изложена на 130 страницах машинописного текста.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов в диссертационной работе Лесной А. С. базируется на применении современных методов исследования параметров окислительной модификации липидов, белков, нуклеиновых кислот и показателей тиол-дисульфидной системы для определения состояния свободнорадикального гомеостаза и выраженности



окислительного повреждения биомолекул у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в разные фазы климактерия. Статистическая обработка результатов выполнена корректно с помощью современных программ для статистического анализа данных.

### **Полнота изложения основных результатов работы в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 работ в научных журналах и изданиях, из которых 12 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в базах Russian Science Citation Index, WOS, Scopus. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на восьми представительных международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

Автореферат изложен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Выявлен ряд опечаток (нумерация рисунков на стр. 78-80 не соответствует нумерации ссылок в тексте). Вместе с тем хотелось бы уточнить следующие вопросы:

1. Возрастные изменения ассоциированы с накоплением груза хронических патологических состояний, которые зачастую также являются триггерными факторами развития окислительного стресса. Учитывались ли влияние сопутствующей патологии на изучаемые параметры при проведении исследования?

2. Какова доля влияния увеличения индекса массы тела на развитие окислительного стресса в исследовании?

3. Почему не были включены в исследование тиоредоксиновые компоненты тиолдисульфидного звена системы антиоксидантной защиты, которые вносят наиболее весомый вклад в репарацию ДНК ?

## **Заключение**

Представленная на официальный отзыв диссертационная работа Лесной А.С. на тему: "Окислительная модификация биомолекул и изменение параметров тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде" является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, результаты которой обеспечивают решение важной задачи фундаментальной медицины в области патологической физиологии – установление закономерностей изменений параметров окислительного повреждения белков, липидов, ДНК и оценка в этом роли тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, являются оригинальными, обоснованными, достоверными. По своей актуальности, методическому обеспечению, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 "Положения о присуждении учёных степеней" утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а её автор Лесная Анастасия Сергеевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России № 1 от 9 января 2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор РАН  
Заведующий лабораторией медицинской  
экологии и рекреационных ресурсов  
Владивостокский филиал ФГБНУ  
"Дальневосточный научный центр  
физиологии и патологии дыхания" -  
Научно-исследовательский институт  
медицинской климатологии и  
восстановительного лечения



*Виткина*

Татьяна Исааковна Виткина

Подпись заверяю

Подписи *Виткина Т.И.*  
Заверяю: специалист по кадрам  
Владивостокский филиал  
В.И. Кривошеина  
«01» 12 2024



ФИО

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" - Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, Русская, 73Г, тел: +7 (423) 2788-205; +7 (423) 2788-201, сайт: [niivl.ru](http://niivl.ru)