

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Г.В. Коврова

на диссертацию Семёновой Натальи Викторовны «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Актуальность избранной темы.

Нарушения ночного сна являются распространенной проблемой здоровья человека. В частности, неудовлетворенность качеством ночного сна может достигать до 45% в популяции, а распространенность инсомнии, требующей постоянного контроля и лечения достигает 19%. Климактерий является одним из критических периодов в жизни женщины, во время которого происходит ряд физиологических изменений ассоциированных с психовегетативными расстройствами и нарушениями сна в частности, распространенность последних увеличивается более чем 60%. Учитывая восстановительные функции сна, полноценность которого определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия, любые его нарушения приводят к значительному снижению качества жизни.

Выявление закономерностей формирования клинко-функциональных и метаболических изменений у женщин с нарушениями сна разных этнических групп, полиморфизма 3111T/C гена *Clock* в климактерическом периоде является естественной моделью изучения механизмов нарушений сна.

В целом, научная проблема, сформулированная в диссертации, является обоснованной, а ее решение позволяет получить информацию, необходимую для разработки научно-обоснованных, оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представительниц различных народностей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Семёновой Н.В. подтверждены адекватным дизайном исследования и достаточной численностью групп исследования (57 женщин репродуктивного возраста и 542 женщины климактерического периода, из которых 379 женщин европеоидной расы и 220 - монголоидной расы. Все положения и выводы автора обоснованы и

логически вытекают из результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 59 научных работ, в том числе 42 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах определенных ВАК Минобрнауки РФ и 1 глава в коллективной монографии. Материалы диссертационной работы прошли апробацию на 29 отечественных и зарубежных научных конференциях. Полученные диссертантом новые научные данные определяют высокую теоретическую и практическую значимость работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Глубокий анализ современной литературы и использование комплекса высокоинформативных современных методов исследования (спектрофотометрические, спектрофлуорометрические, иммуноферментные, молекулярно-генетические) позволили диссертанту получить результаты, обладающие научной ценностью и перспективной практической значимостью. Новыми являются данные о частоте и характере нарушений сна между фазами климактерия у представительниц русской этногруппы и установлены межэтнические различия в перименопаузе. Впервые показаны особенности циркадного ритма мелатонина в течение суток у женщин в различные фазы климактерия, в зависимости от этнической принадлежности. Установлены изменения нарушения липидного обмена и показана его связь с синдромом обструктивного апноэ сна. Впервые показано функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в климактерии в этническом аспекте. Приоритетными являются данные о частоте генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* в межэтническом аспекте и в зависимости от наличия сомнологической патологии. Изменения функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» и мелатонином у женщин с нарушениями сна, свидетельствуют о напряжении метаболических процессов и поиске адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза в изменившихся условиях. Показан наибольший вклад компонентов системы антиоксидантной защиты в различие между основными и контрольными группами у представительниц обеих этногрупп вне зависимости от фазы климактерия, что свидетельствует о ее напряженной работе в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза у женщин при нарушениях сна. На основании полученных результатов впервые предполагается возможность реализовать персонализированный подход к пациенту по данным генетического

тестирования, исследования уровня мелатонина и оценки баланса процессов системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные Семёновой Н.В. результаты позволяют предполагать, что разные клинические проявления инсомнии в этническом аспекте тесно связаны с выработкой мелатонина. Новые сведения о роли полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* в регуляции хронобиологических ритмов могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к инсомнии у женщин европеоидной расы, и служить основой для дальнейшего изучения системы циркадных генов и их продуктов. Создание многомерных математических моделей для оценки нарушений сна у представительниц европеоидной и монголоидной рас представляет собой основу для конструирования персонализированных вариантов лечебных мероприятий и реабилитационных программ. Материалы диссертации могут быть использованы для разработки методических рекомендаций, а также использованы в лекционных курсах для студентов биологических и медицинских факультетов вузов. Работа позволила выявить перспективные направления воздействия на патогенетических механизмах при коррекции нарушений сна в климактерическом периоде с учетом этнического фактора.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности.

Диссертационная работа изложена на 259 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, состоит из введения, обзора литературы, главы объектов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 62 рисунками и 23 таблицами. Список использованной литературы состоит из 566 источников, из которых 435 (77%) публикации зарубежных авторов.

Во введении автор раскрывает актуальность темы своего исследования, степень разработанности темы и ее научную новизну, формулирует цель диссертационной работы и соответствующие ей задачи, представляет методологию исследования, практическую значимость работы. Сформулированы четыре положения, выносимые на защиту, в достаточной мере отражающие полученные автором данные.

Глава «Обзор литературы» посвящена анализу современных представлений о сомнологической патологии и генетико-метаболических процессах у женщин в климактерическом периоде. Основная часть работ иностранных авторов и опубликована за последние пять лет. Обзор написан

хорошим литературным языком и подтверждает актуальность выполненной диссертационной работы.

Глава "Объекты и методы исследования" диссертации посвящена характеристике изучаемых групп женщин и описанию использованных автором клинико-anamnestических, лабораторных и статистических методов исследования. Применяемые автором методы адекватны, соответствуют целям и задачам исследования. Выбор каждого метода обоснован и подтвержден литературными данными.

В главе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» представлены и обсуждены результаты собственных исследований, на основе которых показаны частота и характер нарушений сна в климактерическом периоде у женщин двух рас, особенности циркадного ритма мелатонина в течение суток в зависимости от фазы климактерия, особенности липидного профиля и функционального состояния системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» при инсомнических расстройствах, частота генотипов и аллелей полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* в межэтническом аспекте и в зависимости от наличия сомнологической патологии.

В главе «Заключение» автор резюмирует полученные данные и приводит концептуальную схему изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин климактерического периода в зависимости от этнической принадлежности.

По результатам работы автором сформулировано 14 выводов.

В автореферате изложены основные идеи и выводы диссертации, показана новизна и практическая значимость результатов исследований, приведен список публикаций, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы. Однако, имеются замечания по стилистике и оформлению диссертации :

1. Стилистическое замечание: описание методов исследования носит слишком детальный характер, что увеличивает объем работы и затрудняет чтение (к примеру, метод полисомнографии был направлен на уточнение диагноза, но его детальное описание не представляет интереса для понимания сути работы).

2. Излишнее использование аббревиатур значительно затрудняет чтение. Однако, эти замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации и не являются принципиальными.

А также имеется вопрос для обсуждения:

Каким образом клинические проявления и особенности течения инсомнии у женщин климактерического периода связаны с этнической принадлежностью?

Заключение.

Диссертационная работа Семёновой Натальи Викторовны «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп» является научно-квалификационной работой, в которой решена важная проблема патофизиологии - раскрыты закономерности формирования клинико-функциональных и метаболических изменений у женщин с нарушениями сна разных этнических групп. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню работа соответствует п.9 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03.- патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ковров Геннадий Васильевич

Подпись Коврова Геннадия Васильевича заверяю:



Сведения об авторе отзыва

Ковров Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел. 8 (499) 248-05-53 Сайт: www.sechenov.ru E-mail: rektorat@sechenov.ru