

ОТЗЫВ

**официального оппонента, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГ-
БОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
доктора медицинских наук,
профессора Тризно Николая Николаевича на диссертацию
Гармаш Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-восстановитель-
ной активности и функции эндотелия у больных
с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция»,
представленную на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология**

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме, изучению механизмов развития дисфункции эндотелия у больных с ИБС. Патогенетической основой ИБС является гиперхолестеринемия и гипер-В-липопротеинемия, приводящие к атеросклерозу венечных артерий и гемодинамическим нарушениям. Важнейшей особенностью патофизиологии ИБС является образование АФК, индуцирующие процесс ПОЛ, образование более атерогенных окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности. Экспериментальными и клиническими исследованиями показана роль окислительного стресса в нарушении нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия как одна из основных факторов риска, предрасполагающая к ускоренному развитию атеросклероза при сердечно сосудистой патологии. Таким образом, можно полагать, что одними из патогенетических звеньев развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при ИБС, являются окислительный стресс, нарушение продукции оксида азота - основного вазодилатирующего фактора, а также гиперхолестеринемия. Принимая во внимание их роль в патогенезе ИБС и нарушении коронарной гемодинамики, становится понятным внимание ученых последнего десятилетия к поиску препаратов, снижающих уровень холестерина в крови и обладающих антиоксидантным действием. Такими препаратами оказались ингибиторы редуктазы 3-гидрокси- 3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины и эндогенные антиоксиданты, такие как

коэнзим Q₁₀. Таким образом, по данным ряда авторов снижение выраженности оксидативного стресса, восстановление биологической активности оксида азота и нормализация обмена холестерина являются основанием для разработки патогенетической терапии. Применение ингибиторов ключевой реакции синтеза ХС в сочетании с антиоксидантом эндогенного происхождения коэнзимом Q и их участие в регуляции обмена холестерина, окислительного стресса и NO-образующей функции эндотелия, позволяет рассматривать такой методологический подход в лечении ИБС, эффективным. Вместе с тем, комплексных исследований, посвященных изучению патогенетических звеньев развития дисфункции эндотелия и разработке способов патогенетической терапии, представлены в литературе весьма недостаточно.

В связи с вышеизложенным, не вызывает сомнений актуальность проблемы представленной диссертационной работы.

Оценка содержания и качества оформления научно-квалификационной работы

Структура и оформление научно-квалификационной работы традиционные. Диссертация содержит 157 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, изложения данных собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложения. В диссертации 13 рисунков и 24 таблицы, которые наглядно отражают результаты работы. В указателе литературы 215 источников, из которых 115 на русском языке и 100 работ на иностранных языках. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, принятым для квалификационных работ. Результаты исследования и их обсуждение изложены четко и логично.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны исследования, в нём сформулированы цель и задачи исследования, доказана научно-практическая значимость результатов работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящён описанию этиологии и патогенеза ИБС, разбираются

вопросы диагностики и лечения данного заболевания.

Во второй главе охарактеризованы группы обследованных больных, описаны методы клинических и лабораторных исследований, а также методы статистического анализа.

В 3-ей главе описываются показатели характеризующие нарушение перекисного окисления липидов, активности ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا. Установлен характер активности оксидативного стресса, по данным концентрации малонового диальдегида, содержание которой повышается в эритроцитах. Обнаружено, что активные формы кислорода нейтрализует оксид азота и его концентрация снижается. Показано участие обмена холестерина на механизмы развития дисфункции эндотелия, что подтверждается данными биохимическими и функциональными. Нарушение функции эндотелия – дефицит оксида азота, является фактором риска для развития ИБС. Автором работы это положение подтверждено биохимическими и функциональными исследованиями.

В главе собственных исследований, автор отражает закономерности влияния ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q₁₀ на показатели окислительного стресса, содержание оксида азота, метаболизм холестерина и нарушение функционального состояния миокарда по данным клинической картины. Проведен сравнительный анализ влияния монотерапии аторвастатином, коэнзимом Q₁₀ и их комбинации с базисной терапией. Показана наибольшая эффективность комбинированного лечения на интенсивность свободно-радикального окисления, содержание оксида азота и обмен холестерина. Впервые, при ИБС, исследования показали, что коэнзим Q₁₀ является эффективным и в виде монотерапии, и комплексной. Исследованиями автора работы выявлена роль окислительно-модифицированных ЛНП в нарушении образования оксида азота – как основного вазодилататора. Получены фундаментальные данные о метаболических изменениях в сосудистой системе и миокарде, что и послужило основанием для разработки метода патогене-

нетической коррекции.

В заключении содержится обсуждение причинно-следственных связей, полученных результатов исследования. В этой главе проведен сравнительный анализ собственных результатов с данными литературы, сформулированы основные положения для выводов и практических рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достоверны, логично обоснованы, обладают научным и практическим значением. Вышеизложенное позволяет заключить, что работа выполнена на современном научно методическом уровне.

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

Диссертационное исследование проведено с использованием современных биохимических и функциональных, статистических методов исследования.

Диссертационное исследование проведено на достаточном количестве наблюдений (150 пациентов с ИБС стенокардией напряжения II функционального класса)

Методы исследования современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

Первичные материалы составляют: амбулаторные карты стационарного больного – 150 шт.; заполненные бланки информированного письменного согласия – 150 шт.; холтеровского мониторирования ЭКГ – 150 шт., холтеровского мониторирования АД – 150 шт., велоэргометрию – 125 шт.; протоколы биохимических исследований крови и мочи – 478 шт.; исходные таблицы вариационных признаков и результаты их статистической обработки; сведения о литературных источниках в виде 215 реферата по теме диссертации.

Таким образом, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Новизна результатов исследования

Научная новизна исследования заключается в новом комплексном подходе к исследованию механизмов развития дисфункции эндотелия больных ИБС стенокардии напряжения II ФК и разработке нового методического подхода к коррекции выявленных нарушений.

Таким образом, автором установлены и изучены механизмы нарушения окислительно-восстановительного потенциала, показана роль ПОЛ и нарушения обмена оксида азота в патогенезе гемодинамических нарушений и повреждения миокарда, разработана корригирующая терапия.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты данного диссертационного исследования имеют научно-практическое значение. Автором данного исследования установлена роль окислительно-восстановительных процессов в нарушении продукции оксида азота как патогенетического звена дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Отмечены специальные маркеры для ранней профилактики последствий дисфункции эндотелия и повреждения кардиомиоцита. Разработана и использована патогенетически обоснованная методология комплексного лечения, включающая помимо традиционных препаратов ингибитор синтеза холестерина и антиоксидант коэнзим Q₁₀. Показана эффективность комплексного лечения по данным метаболических и функциональных исследований.

Внедрение результатов исследования

Научная работа внедрена в ИБМИ Владикавказского научного центра Российской академии наук отдел патобиохимии, в НИР на кафедру патофизиологии СОГМА, и ФГБУ СКММЦ МЗ России г. Беслана.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в 18 печат-

ных работах, из которых 5 опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве. Результаты диссертационного исследования были обсуждены на конференциях: III международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2012); 8 международная крымская конференция «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии», г. Судак (Крым, Украина, 2012); «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2012); XI научная конференция молодых ученых и специалистов СОГМА «Молодые ученые в медицине» (Владикавказ, 2012); XXII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. (Волгоград, 2013); 9-ая международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань 2013) стендовый доклад; 10 международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань, 2015) стендовый доклад; V съезд физиологов СНГ и V съезд биохимиков России (Сочи-Дагомыс – 2016); II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Сочи – Дагомыс, 2019); IX международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ 2019).

Замечания

Существенных замечаний по диссертации Гармаш О.Ю. нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом.

Вопросы:

1. Почему вы выбрали для коррекции коэнзим Q₁₀ ?
2. На фоне комплексного лечения, отмечалось ли у части больных ухудшение состо-

яния и изменение II функционального класса стенокардии напряжения на более тяжелый функциональный класс?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гармаш Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция» соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология и является завершенным научно- квалификационным исследованием, выполненным лично автором.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Гармаш О.Ю. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатской диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой
патологической физиологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Н.Н. Тризно

414000, Астраханская область,
г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
Тел.: +7 (8512) 52-41-43; Email: agma@astranet.ru.

05.02.21



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Гармаш Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца. Патогенетическая методология их коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –патологическая физиология, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество оппонента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Тризно Николай Николаевич	1947, РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической физиологии	Доктор медицинских наук, 14.00.17 – нормальная физиология	Профессор	
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных			Complex formation with protamine prolongs the thrombin-inhibiting effect of dna aptamer in vivo Biochimie. 2018. Т. 145. С. 158-162 Spiridonova V.A., Novikova T.M., Nikulina D.M., Shishkina T.A., Golubkina E.V., Dyukareva O.S. . (Scopus Q2)			

Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<p>1. Антигипоксические и антиоксидантные свойства серотонина/ Шур В.Ю., Тризно Н.Н., Беднов И.А.// В сборнике: Свободные радикалы, антиоксиданты и старение. материалы II международной научной конференции. Министерство образования и науки РФ; Астраханский государственный университет, Биологический факультет. 2011. С. 162-164.</p> <p>2. Антиоксидантная терапия воздействия газообразных серосодержащих поллютантов на костный мозг на этапах постнатального онтогенеза/ Осипенко М.Д., Овсянникова О.А., Тризно Н.Н., Лазько А.Е.// Астраханский медицинский журнал. 2009. Т. 4. № 3. С. 36-41.</p> <p>3. Изменение микроциркуляции и функции эндотелия на фоне токсического воздействия до и после лечения/ Тризно Н.Н., Шишкина Т.А.// Естественные науки. 2007. № 4. С. 52.</p>
в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	245
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	

е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Тризно Н.Н.

414 000 Астраханская область
Г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
Тел. +7 (8512) 52-41-43 Email agma@astranet.ru

23.12.20



Подпись, заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
к.м.н., доцент Кульков В.Н.