

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Терехиной Натальи Александровны на диссертационную работу Прозоровской Юлии Игоревны на тему: «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность избранной темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сосуществуют. Коморбидность ССЗ и ХОБЛ является серьезной современной медико-социальной проблемой. Среди мультифакториальных заболеваний особое место принадлежит артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ ввиду их высокой распространенности и значительного влияния на уровень инвалидизации и смертности населения. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 30-45%. В России распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составляет 21.8%, а в общей популяции - 15.3% (Чучалин А.Г. и др., 2022). АГ и ХОБЛ имеют целый ряд одинаковых факторов риска и патогенетических звеньев, посредством которых утяжеляют течение друг друга. Мультифакториальные заболевания развиваются в результате сложного взаимодействия внешних факторов среды и внутренних предрасполагающих условий, таких как генетическая предрасположенность и наличие общих патогенетических звеньев. АГ и ХОБЛ - заболевания с генетической предрасположенностью. Учитывая то, что в развитие мультифакториальных заболеваний, как правило, вносят вклад сразу несколько генов, необходимо исследовать совокупность генетических полиморфизмов. Одним из перспективных направлений в исследовании мультифакториальных заболеваний является поиск предикторов, идентификация ранних маркеров их развития, что способствует более эффективному лечению на начальных стадиях

заболевания. В этой связи ранняя диагностика и своевременное лечение социально значимых мультифакториальных заболеваний, таких как АГ и ХОБЛ, представляют собой крайне важные задачи современной медицинской науки. Диссертационная работа Прозоровской Юлии Игоревны безусловно актуальна, поскольку посвящена разработке генетико-биохимического алгоритма прогнозирования развития АГ, ХОБЛ и их коморбидной формы.

Достоверность и новизна научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. В работе Прозоровской Юлии Игоревны проведено комплексное исследование биохимических и генетических показателей 223 человек. Первую группу составили 78 пациентов с АГ, во вторую группу вошли 62 пациента с коморбидной формой АГ и ХОБЛ, третью группу составили 22 пациента с ХОБЛ. Контрольную группу составили здоровые люди (61 человек). Достоверность проведенного исследования определяется наличием достаточной выборки пациентов, использованием современных лабораторных методов, актуальной и грамотной статистической обработкой данных. Диссертационное исследование отличает высокая степень научной новизны. Впервые у пациентов с коморбидной формой АГ и ХОБЛ установлено диагностическое значение комплексного определения в эритроцитах крови уровня МДА, активности супероксиддисмутазы и глутатион -S- трансферазы. Наибольший уровень МДА выявлен у пациентов с коморбидной формой АГ на фоне ХОБЛ. Показано, что активность СОД повышена, а активность глутатион -S- трансферазы снижена у пациентов с ХОБЛ и пациентов с коморбидной формой АГ на фоне ХОБЛ. При этом установлено, что активность глутатион -S- трансферазы более резко снижается у пациентов с ХОБЛ, что свидетельствует о нарушении функционирования системы ксенобиотиков во вторую фазу детоксикации. Впервые применен комплексный подход к оценке генетической компоненты подверженности к коморбидной форме АГ и ХОБЛ, заключающийся в изучении влияния полиморфизма генов основных факторов систем биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, ренин-

ангиотензин-альдостероновой и иммунной системы в популяции жителей Краснодарского края. Предложен новый подход в выявлении наследственной предрасположенности к коморбидным формам АГ и ХОБЛ, обоснован выбор ведущих факторов в развитии и вариантах течения данных заболеваний в отдельных популяционных группах. Полученные результаты смогут служить основой раннего прогнозирования и профилактики заболеваний, изученной сочетанной мультифакториальной этиологии. Впервые установлена степень взаимозависимости между генетическими и средовыми факторами в развитии патобиохимических сдвигов в организме пациентов с коморбидной формой АГ и ХОБЛ, таких как воспаление, гипоксия, окислительный стресс и показаны особенности их формирования при различных генотипах и фенотипах заболевания. На основании проведенных исследований в клиническую практику внедрена комплексная диагностика развития коморбидной формы АГ на фоне ХОБЛ, а также развития патобиохимических сдвигов. Получение данных об особенностях полиморфизма изучаемых генов легли в основу создания и патентования программы ДНК-чипов, необходимых для раннего прогнозирования развития и оценки характера течения таких мультифакториальных заболеваний как АГ, ХОБЛ и их коморбидная форма. Новизна подтверждена патентом на изобретение №2833137 «Способ прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких» и свидетельством о регистрации базы данных ЭВМ. При выявлении у пациента генотипа G/G полиморфного локуса A313G гена GSTP1, генотипа G/G или C/G полиморфного локуса C-174G гена IL 6, генотипа A/A или G/A полиморфного локуса G-308A гена TNF определяют высокий риск развития коморбидной формы АГ при ХОБЛ, а при отсутствии указанных генотипов - низкая вероятность развития коморбидной формы АГ при ХОБЛ. Предлагаемое изобретение относится к медицине и может быть использовано в лабораторной диагностике, кардиологии, пульмонологии, генетике для прогнозирования риска развития коморбидной формы АГ при ХОБЛ и коррекции тактики ведения этих больных. Научная новизна подтверждена публикациями в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах. По материалам диссертации опубликовано 14

научных работ, из них 8 статей в журналах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним. Результаты исследования представлены и обсуждены на научных форумах всероссийского и международного уровня.

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

Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы, рекомендации являются обоснованными, соответствуют цели и задачам исследования. Обоснованность научных положений подтверждается корректной постановкой исследования и тщательной детальной интерпретацией полученных результатов. Все использованные автором биохимические, генетические методы исследования информативны, современны, достаточно точны и адекватны поставленным задачам. Достаточный объем материала, современные методы исследования и грамотный статистический анализ не позволяют усомниться в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе. Выводы отражают результаты исследования, соответствуют цели и задачам диссертации.

Научная и практическая значимость результатов исследования, рекомендации по их использованию

Научная значимость диссертационного исследования Прозоровской Ю.И. не вызывает сомнений. Автором получена новая информация о вкладе патобиохимических нарушений в развитие коморбидной формы АГ и ХОБЛ. Результаты диссертационной работы важны для развития фундаментальной науки (биохимии, генетики, патологической физиологии), вносят существенный вклад в клиническую лабораторную диагностику, кардиологию и

пульмонологию. Исследование, проведенное автором, углубило понимание роли развития окислительного стресса в развитии коморбидной формы АГ на фоне ХОБЛ с различными генотипами защитно-адаптационных систем.

Проведенная автором работа выявила особенности в распределении генотипов полиморфизмов генов ключевых систем организма: системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, иммунной регуляции и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Эти данные позволяют по-новому оценить вклад отдельных генетических вариантов и их комбинации в прогнозировании риска и особенностей течения коморбидной формы АГ и ХОБЛ. Результаты анализа полиморфизмов в генах помогают выявить риски развития заболеваний, а также разработать стратегию их профилактики. Прогнозирование развития АГ у пациентов с ХОБЛ, на основании исследования роли полиморфизма генов иммунной системы, системы детоксикации, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, может использоваться в современной клинической практике для совершенствования программ диспансеризации, ранней диагностики АГ у больного ХОБЛ, разработки индивидуальных профилактических программ, своевременного начала терапии.

Содержание диссертации, её завершенность, достоинства и недостатки в содержании и оформлении

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста, имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, вторая глава посвящена описанию материалов и методов, в третьей, четвертой и пятой главах представлены результаты собственных исследований, заключение, 6 выводов и 5 практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 44 рисунками и включает 16 таблиц. Список литературы содержит 136 источников, из них 43 отечественных и 93 зарубежных авторов. Во введении обоснованы выбор темы, ее актуальность, степень разработанности, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, новизна, теоретическая и практическая значимость, представлена

апробация результатов исследования на конференциях Российского и регионального уровней.

Первая глава диссертации - литературный обзор, изложен на 20 страницах, состоит из четырёх подглав. Обзор отличает информативность и логика изложения материала. В первой части обзора автор описывает патобиохимию окислительного стресса, состояние системы про-/антиоксиданты при коморбидной форме АГ на фоне ХОБЛ. Во второй части обзора представлено состояние цитокинового звена иммунной системы при коморбидной форме АГ на фоне ХОБЛ. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы коморбидной формы АГ на фоне ХОБЛ описано в третьей части обзора. В четвертой части обзора представлены генетико-биохимические аспекты коморбидной формы АГ на фоне ХОБЛ. Во второй главе диссертации автором представлены дизайн исследования, клиническая характеристика исследуемых групп пациентов, методика забора образцов крови и метод выделения ДНК. Детально описаны используемые в работе методы для определения про-/антиоксидантного статуса крови и методы для генотипирования полиморфизмов генов. Использование пакета современных компьютерных программ статистической обработки позволило автору проанализировать полученные данные. Методы исследования современные, информативны и позволяют комплексно решить поставленные задачи. В третьей главе автором изложены результаты анализа состояния системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов с АГ, ХОБЛ и их коморбидной формой. Автор приходит к заключению, что более выраженные изменения в системе про-/антиоксиданты наблюдаются у пациентов с коморбидной формой АГ и ХОБЛ. В четвертой главе описаны особенности полиморфизма генов отдельных компонентов иммунной системы, системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и изложены результаты распределения генотипов данных полиморфизмов генов у исследуемых групп пациентов. В результате скрининга исследуемых диссертантом генов с помощью онлайн-сервиса

SNRING выделено несколько белок-белковых взаимодействий, представляющих интерес в развитии окислительного стресса и заболеваний (АГ, ХОБЛ и их коморбидная форма). В пятой главе представлены результаты анализа показателей системы про- /антиоксиданты и клинико-лабораторных данных у исследуемых групп пациентов в зависимости от полиморфизма изучаемых генов. Автором выявлены наиболее значимые генотипы исследуемых полиморфизмов генов в формировании более выраженных биохимических сдвигов у пациентов как с отдельной нозологией, так и с сочетанными формами заболевания. Установлено, что генотип GA и AA полимерного варианта гена – 308G > A TNF-а способствует выраженным сдвигам в системе про- /антиоксиданты у пациентов с коморбидной формой АГ и ХОБЛ. В заключении, изложенном на 5 страницах, диссертант тщательно обсудила полученные результаты и представила перспективы дальнейших исследований. Необходимо отметить обоснованность суждений автора и глубокое знание научной темы. 6 выводов закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования, доказательно обоснованы и имеют важное научное и практическое значение. Представлены аргументированные практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности на кафедре биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Результаты исследования используются в кардиологическом отделении №2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г. Краснодара МЗ КК.

Автореферат имеет традиционные разделы, содержит необходимые фактические данные, 8 таблиц, достаточно полно отражает суть исследования и отвечает требованиям ВАК. Замечаний по его оформлению нет.

Диссертационная работа Прозоровской Ю.И. носит завершённый характер, оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства

образования и науки Российской Федерации. Высоко оценивая работу Прозоровской Ю.И., необходимо также высказать некоторые замечания по ее оформлению:

1. Считаю, что не следовало в диссертации 2 раза описывать группы пациентов.
2. В обзоре лучше бы представить все известные ферменты антиоксиданты, а не только те три, которые Вы изучаете.
3. В списке литературы не всегда автор указывает номера журналов.
4. В заголовках таблиц нужно писать, в чем (эритроцитах, плазме) изучалась активность ферментов.
5. Считаю, что не стоит писать «клинико-лабораторные биохимические» показатели крови, а сразу писать биохимические показатели крови.

Сделанные мною замечания не являются принципиальными и не умаляют значимости данной работы. В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту ряд вопросов:

1. Почему на странице 61 написано о снижении активности каталазы в большей степени у третьей группы пациентов с ХОБЛ? Активность этого энзима в группах пациентов не отличалась значимо от контроля.
2. Пациенты получали лекарственную терапию. Учитывали ли Вы генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций?
3. С чем Вы связываете тот факт, что во второй группе пациентов было почти в 3,5 раза больше мужчин?

Заданные мною вопросы носят дискуссионный характер и подчеркивают интерес, который вызывает данная научная работа.

Заключение

Диссертационная работа Прозоровской Юлии Игоревны на тему: «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия и является законченным исследованием, содержащим новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как

решение актуальной задачи по разработке генетико-биохимического алгоритма раннего прогнозирования развития артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, их коморбидной формы, что имеет существенное значение для биохимии и медицины. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Прозоровская Юлия Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой биологической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (1.5.4. Биохимия),
профессор

Терехина

Наталья Александровна Терехина

10. 11. 2025г.

Подпись д.м.н., профессора Н.А. Терехиной заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
тел. +7(342) 217-20-20, e-mail: rector@psma.ru e-mail: terekhina@list.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Прозоровской Юлии Игоревны «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, ул. М. Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество	Место основной работы	Учёная степень	Учёное звание
1	Терехина Наталья Александровна	заведующая кафедрой биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь	Доктор медицинских наук, 1.5.4. Биохимия ДТ № 004758	профессор
Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий или МБД		1. Экспериментальная оценка влияния электромагнитного излучения и острой алкогольной интоксикации на показатели минерального обмена и антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови крыс /Н.А. Терехина, А.Д. Селин, Е.В. Жидко, Г.А. Терехин //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2023. - № 6. - С. 146–152. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-146-152 2. Прогностическое значение определения активности гамма-глутамилтранспептидазы в плазме крови крыс при действии электромагнитного излучения /Н.А. Терехина, А.Д. Селин О.Г. Горячева, Г.А. Терехин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2023. - Т. 67, № 1. - С. 79–86. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.79-86 3. Мочевая кислота – мишень для действия электромагнитного излучения /Н.А. Терехина, А.Д. Селин, Г.А. Терехин //Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2022. - Т. 66, № 1.- С. 96-103. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.01.96-103 4. Влияние электромагнитного излучения на показатели антиоксидантной защиты в		

	<p>эритроцитах и плазме крови крыс /Н.А. Терехина, А.Д. Селин, Г.А. Терехин// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2021. - Т. 65, № 3.- С. 73–79. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.03.73-79</p> <p>5. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением /Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика.- 2021.- Т. 66, № 4.- С. 205-209. http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209</p> <p>6. Влияние электромагнитного излучения на показатели гемостаза /А.Д. Селин, Н.А. Терехина, Г.А. Терехин // Современные проблемы науки и образования.- 2023.- № 1.- С. 82. https://doi.org/10.17513/spno.32449</p> <p>7. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией /О.Г. Горячева, Н.А. Терехина, Г.А. Терехин //Уральский медицинский журнал.- 2023. -Т.22, № 6. - С. 104-112. https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112</p> <p>8. Прогнозирование задержки роста плода у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 80–86. https://doi.org/10.17816/pmj41480-86</p> <p>9. Способ прогнозирования макросомии у беременных с ожирением /Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. -2022.- Т.10, №1.- С. 11–17. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-11-17.</p>
--	--

Заведующая кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н., профессора Н.А. Терехиной заверяю:
начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

« 10 » 11. 2025 г.

Терехина

Наталья Александровна Терехина



Ирина Александровна Болотова