

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Анастасии Михайловны Шевелевой на тему: «Закономерности формирования суточного профиля артериального давления на основе ритмической организации ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность исследования

В современной физиологии поиск комплекса механизмов, лежащего в основе циркадной организации показателей гемодинамики, а именно уровней периферического и центрального артериального давления является актуальной задачей и несет как теоретическую, так и практическую значимость. Диссертационное исследование А.М. Шевелевой продиктовано необходимостью поиска информативных критериев для оценки функционирования сердечно-сосудистой системы, а также изменений циркадного ритма брахиального и аортального давления. В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ) у детей, что обуславливает необходимость повышения качества донозологической диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. В свою очередь определение вклада типологических особенностей ригидности сосудистой стенки в формирование циркадных ритмов центрального и периферического артериального давления в подростковом возрасте позволяет детализировать доклинические признаки формирования АГ. Несмотря на очевидную необходимость более подробного исследования особенностей гемодинамики в данной возрастной группе, в настоящее время недостаточно исследований, описывающих циркадные колебания давления в аорте и параметров жесткости артерий у здоровых подростков и механизмы, лежащие в основе суточных колебаний АД, синхронизированных с циклом сон-бодрствование остаются до сих пор не до конца изучены. В связи с этим диссертационное исследование А.М. Шевелевой обладает особой актуальностью, так как оно направлено на определение закономерностей формирования суточного профиля артериального давления на основе ритмической организации ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста.

Анализ содержания работы

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, трех приложений, списка литературы, включающего 361 источник, из которых – 162 отечественных и 199 зарубежных авторов. Диссертация имеет достаточное количество иллюстраций: 35 таблиц, 38 рисунков.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, степень ее разработанности, приводятся цель и задачи работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, излагаются научная новизна,

практическая и теоретическая значимость работы, а также сведения о внедрении полученных результатов и аprobации диссертации.

Первая глава представляет собой критический обзор литературы, состоящий из трех разделов. Обзор литературы написан достаточно подробно и легко. В первой части главы автор подробно и методично описывает современные представления об эндогенных и экзогенных факторах, обеспечивающих циркадные колебания параметров гемодинамики и их согласованность с биоритмами других систем организма, обладающую особым биологическим значением. Во второй части достаточно подробно излагается материал о факторах, лежащих в основе гендерных и возрастных различий в функционировании сердечно-сосудистой системы. В третьем разделе автором описывается краткий исторический очерк развития методов измерения артериального давления, а также обосновывается роль центрального (аортального) давления и показателей ригидности в современной диагностике функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

При изучении современной литературы по вопросу взаимосвязи ригидности артерий и циркадного ритма периферического артериального давления автор делает обоснованный вывод, что к настоящему времени основная масса исследований в этой области проводится при участии взрослых пациентов с разными кардиологическими патологиями, в то время как в среди здоровых детей недостаточно данных о связи между показателями жесткости сосудистой стенки и степенью ночного снижения брахиального АД.

Во второй главе автором подробно описан дизайн исследования, перечислены все критерии включения и исключения. Шевелева А.М. детально описывает этапы работы, а также же комплекс методов, которые были использованы в ходе исследования. Диссертационное исследование проведено в соответствие с основными принципами биомедицинской этики и одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области. Перед проведением исследования автором был самостоятельно разработан дневник пациента, который позволил повысить точность интерпретацию полученных результатов за счет выявления подростков с выраженными нарушениями сна. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных методов биомедицинской статистики, учитывающих поставленные исследователем цель и задачи. Автором использованы как методы описательной статистики, так и несколько видов кластерного анализа, а также дискриминантный анализ для создания прогностических моделей.

Результаты собственных исследований автора подробно описаны в пяти главах. **В третьей главе** приводятся данные физикального обследования подростков, по которым можно сделать вывод, что морфофункциональное развитие подростков соответствовало их возрасту.

Результаты, представленные в **четвертой главе**, свидетельствуют о том, что гендерные особенности уровня как брахиального, так и аортального давления у подростков проявляются в более высоких средних значениях уровня систолического и пульсового давления у юношей, по сравнению с девушками, и становятся наиболее яркими в возрасте 14-15 лет. Возрастные особенности

уровня АД могут быть обусловлены разным темпом полового созревания и морфофункциональными изменениями в пубертатном возрасте. Автором проанализирована величина амплификации АД в исследуемой группе. По результатам автора у юношей наблюдается более высокие значения прироста брахиального давления как в дневные, так и вочные часы, по сравнению с девушками того же возраста.

В пятой главе описаны гендерные и возрастные особенности вегетативного обеспечения ССС у подростков 12-17 лет по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ. По данным А.М.Шевелевой у юношей отмечается более высокий уровень напряжения адаптационных механизмов и их компенсации за счет гуморального звена регуляции, а также о наличии гендерных особенностей циркадианной организации вазомоторных влияний у подростков. У обследованных юношей наблюдается более высокая чувствительность к симпатическим влияниям в ночное время, по сравнению с девушками, при отсутствии у них достоверного увеличения вклада парасимпатического контура регуляции ночью. Это в свою очередь может служить фактором риска нарушения нормального двухфазного ритма АД.

В шестой главе автором приведены таблицы процентильного распределения степени ночного снижения брахиального и аортального АД, которые позволяют интерпретировать данные суточного мониторирования АД с учетом особенностей циркадианной организации параметров гемодинамики у данной возрастной группы. По данным автора, диастолическое давление в большей степени снижается в ночное время по сравнению с систолическим.

В седьмой главе автор приводит три класса параметров периферического АД и ригидности артерий у подростков, полученных в результате проведенной иерархической кластеризации. Первый класс характеризуют эластические свойства аорты; второй класс описывает хронотропную и инотропную функцию сердца и, косвенно, общее периферическое сопротивление; третий класс характеризует вазомоторный компонент и ригидность артерий среднего и малого калибра. Проведенный кластерный анализ методом К-средних позволил автору определить типологические особенности ригидности артерий среднего и малого калибра у подростков 12-17 лет. Так, в главе представлены три типа суточной динамики ригидности артерий среднего и малого калибра в зависимости от суточной динамики периферического индекса аугментации. Проанализировав межгрупповые различия трех кластеров, А.М.Шевелева предлагает выделить второй кластер как группу потенциального риска развития АГ. Одной из причин для этого послужила наибольшая частота встречаемости недостаточной степени ночного снижения АД у подростков второго кластера. С помощью дискриминантного анализа автор построил ряд математических моделей для определения принадлежности к группе потенциального риска развития АГ, которые легли в основу созданного автором алгоритма комплексной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста.

В заключительной (**восьмой**) главе автором проводится подробное обсуждение полученных результатов, с привлечением данных русско- и англо-

язычной литературы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, убедительны и соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования, полностью отражают суть научно-исследовательской работы, статистически аргументированы.

Список литературы включает достаточное количество актуальных современных источников как русскоязычных, так и зарубежных авторов.

Степень научной новизны и достоверность результатов

Диссертация А.М.Шевелевой обладает безусловной научной новизной, а достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством использованных статистических методов анализа данных. Проведенные автором исследования позволили прийти к заключению, что суточный профиль периферического и центрального артериального давления у детей подросткового возраста определяется ритмической организацией ригидности артерий среднего и малого калибра под влиянием циркадных колебаний вегетативного тонуса. Автором впервые разработаны математические модели для прогнозирования суточной динамики ригидности сосудистой стенки у подростков, которые могут быть использованы на этапе дононозологической диагностики для определения принадлежности к группе потенциального риска развития артериальной гипертензии. Разработанный автором дневник пациента и математические модели легли в основу алгоритма диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста. Проведенные исследования позволили расширить имеющиеся в хронофизиологии представления о синхронизации суточного ритма артериального давления с циклом сон-бодрствование у подростков.

В рамках исследования получен грант Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, что также подтверждает актуальность и новизну диссертации.

В своей диссертации А.М. Шевелева делает выводы основываясь на результатах, полученных на достаточно большой выборке участников исследования (366 подростков), а статистические методы обработки данных подобраны корректно и обоснованно. Это даёт право считать положения, вынесенные на защиту, обоснованными и достоверными.

Практическая ценность работы.

Составленные автором процентильные таблицы степени ночных снижения систолического, диастолического и среднего гемодинамического брахиального и аортального давления позволяют повысить точность интерпретации результатов суточного мониторирования артериального давления у подростков. Использование разработанного А.М.Шевелевой дневника пациента позволяет проводить субъективную оценку качества сна во время проведения мониторирования. Это в свою очередь позволяет дифференцировать изменение циркадного ритма АД, вызванное нарушением нейрогуморальных регуляторных механизмов, и отсутствие динамики АД в ночное время, обусловленного выраженным снижением качества сна у подростка.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебно-методической работе кафедр физиологии медицинских вузов.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные результаты используются в процессе преподавания на кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и в лечебно-диагностической работе ГУЗ «Детская клиническая больница №8» г. Волгограда.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты работы изложены в 16 публикациях, в том числе 4 работы в журналах, рекомендованных ВАК, 2 – в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus. По теме диссертационного исследования зарегистрирована 1 заявка на патент.

В публикациях отражены основные положения диссертационного исследования. Результаты исследований неоднократно обсуждались на различных международных и всероссийских конференциях и получили одобрение ведущих специалистов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

1. Во второй главе автором подробно описан дизайн исследования, перечислены критерии включения и исключения в группы обследованных. При этом хотелось бы, чтобы автор уточнил принципы отбора здоровых подростков для исследования. Учитывался ли при этом половой цикл у девушек?
2. Почему при планировании исследований не предполагалась оценка изменения гормонального фона и вазоактивных метаболитов, регулирующих работу сердечно-сосудистой системы?
3. К индивидуальным особенностям циркадных колебаний вегетативного статуса у юношей и девушек автор относит смещение индекса вагосимпатического взаимодействия в сторону парасимпатического контура регуляции за счет снижения в ночное время вклада медленноволнового компонента вариабельности сердечного ритма. Какие механизмы могут лежать в основе установленного в работе одновременного повышения вклада быстроволнового компонента у девушек, которое отсутствует у юношей?

Заключение

Диссертация Шевелевой Анастасии Михайловны на тему: «Закономерности формирования суточного профиля артериального давления на основе ритмической организации ригидности сосудистой стенки у детей подросткового возраста» является законченным актуальным фундаментальным научным исследованием и заслуживает высокой положительной оценки.

Выводы, практические рекомендации, положения, выдвинутые на защиту, статистически обоснованы, логичны, не противоречат полученным результатам. Диссертация написана в научном стиле, грамотно, иллюстрирована до-

статочным количеством рисунков и таблиц. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, диссертация Анастасии Михайловны Шевелевой полностью соответствует шифру специальности 03.03.01 – физиология, является завершенной научно-квалификационной работой и полностью соответствует критериям (п.9, п.10, п.11, п.13, п.14), установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции №1168 от 01 октября 2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент

Дорохов
Евгений Владимирович

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Адрес: 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10
Телефон (473) 259-38-05;
E-mail: dorofov@mail.ru

Подпись доцента Дорохова Е.В. заверяю
Начальник управления кадров ВГМУ
21.06.2019 г.

Скорынин С.И.

