

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии и общей патологии Сургутского государственного университета Людмилы Васильевны Коваленко, о диссертационной работе Местниковой Екатерины Николаевны «Клинико-генетические закономерности развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия)», представленной к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02 (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность диссертационного исследования**

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространённое заболевание среди населения. По результатам исследования ЭССЕ - РФ частота ее встречаемости составляет 30-45 %. В последнее время, в структуре больных АГ, отмечена тенденция к увеличению доли лиц молодого возраста от 18 до 30 лет.

Одной из особых форм АГ является маскированная артериальная гипертензия (МАГ). Маскированная артериальная гипертензия (МАГ, синонимы: «амбулаторная», «скрытая» гипертензия) – форма гипертензии, особенностью которой является регистрация нормальных показателей АД (<140/90 мм рт. ст.) при измерении медицинским персоналом и повышенные по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Распространённость МАГ в популяции по данным разных авторов в настоящее время достигает от 9,6% до 15% у молодых лиц мужского пола, а среди спортсменов от 35 до 58% (Бубнова, В.С., 2007, Лямина Н.П., 2017, Ронжина О. А., 2014, ЕОК, ЕОАГ, 2018, РКО, 2020).

Факторами повышенного риска развития МАГ у спортсменов являются: мужской пол, высокая физическая активность, психоэмоциональные факторы, переутомление. Интенсивные систематические нагрузки в сочетании с экстремальными климатическими условиями могут вызывать в организме спортсменов нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов и приводить к состоянию дезадаптации. Одним из признаков напряжения адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы является развитие артериальной гипертензии.

Изучение механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к систематическим физическим нагрузкам позволяет получить важную информацию о резервных возможностях сердечно-сосудистой системы у спортсменов, а также диагностировать на ранних этапах развитие предпатологических состояний, в частности - маскированной артериальной гипертензии.

Известно, что маскированная артериальная гипертензия, которая характеризуется скрытым течением, может приводить к поражению органов-мишеней у молодых лиц, и тем самым увеличивать риск развития патологии сердечно-сосудистой системы. Выявление патологического структурного ремоделирования миокарда у молодых спортсменов является причиной ограничения дальнейшего их участия в спортивных мероприятиях. Раннее выявление и коррекция маскированной артериальной гипертензии у молодых спортсменов является важной задачей в спортивной медицине.

Интересным остается факт, что при одинаковом спортивном стаже и видах нагрузки артериальная гипертензия развивается не у всех спортсменов, и поэтому изучение патогенеза артериальной гипертензии у спортсменов является актуальной проблемой с прикладным значением.

В диссертации Е.Н.Местниковой представлены результаты изучения патогенетических особенностей маскированной артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия). Автором проведена комплексная оценка суточного уровня артериального давления, функциональных резервов, особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка, анализ полиморфных маркеров гена ангиотензинпревращающего фермента и 1-альфа коактиватора гамма-рецептора у спортсменов маскированной артериальной гипертензией. Исследование является актуальным и представляет большой интерес как для фундаментальной, так и для клинической медицины.

#### **Научная новизна основных выводов и результатов.**

Впервые проведена комплексная оценка суточного уровня артериального давления у спортсменов в зависимости от возраста, спортивного стажа и направленности тренировочной деятельности. Среди спортсменов в Республике Саха (Якутия) маскированная артериальная гипертензия выявлена у 40,8% обследованных.

Проведен сравнительный анализ функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка у спортсменов-якутов с нормальным уровнем артериального давления и маскированной артериальной гипертензией.

Показано, что у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией присутствуют неэкономичные механизмы обеспечения высокой физической работоспособности, ведущие к перенапряжению сердечно-сосудистой системы.

Получены новые данные о полиморфизме генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE, полиморфизм AluI/D (rs4646994)) и гена 1-альфа коактиватора гамма-рецептора (PPARGC1A, полиморфизм Gly482Ser (G/A) (rs8192678)) у спортсменов с МАГ, установлена ассоциация данных генов с маскированной артериальной гипертензией.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные новые данные суточного профиля артериального давления, эхокардиографические, функциональные, генетические показатели

у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией с разной направленностью тренировочной деятельности могут быть рекомендованы для использования в спортивной медицине.

Созданная электронная база данных спортсменов, включающая демографические, анамнестические, клинико-функциональные и молекулярно-генетические результаты исследования может использоваться для персонализированного динамического контроля функционального состояния спортсменов.

Для улучшения ранней диагностики МАГ разработана модель прогнозирования развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов на основе анализа наиболее значимых предикторов.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Метод суточного мониторирования артериального давления внедрен в перечень обязательного медицинского осмотра спортсменов в Центре спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС(Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)».

Это позволит улучшить раннюю диагностику маскированной артериальной гипертензии среди спортсменов для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий и сохранения здоровья спортсменов.

**На достоверность результатов,** полученных соискателем, указывает достаточное количество обследованных спортсменов, современные стандартизованные инструментальные и генетические методы исследования, использование многомерного статистического анализа. Выводы диссертационной работы обоснованы и согласуются с полученными результатами исследований.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационных работ, из которых 3 статьи – в журналах, индексируемых в международных базах «Scopus» и «Web of Science». Существенные замечания к диссертационной работе Местниковой Е.Н. отсутствуют.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Объем работы составляет 153 страниц машинописного текста, содержит 38 таблиц и 3 рисунка. Список литературы включает 184 источника, из них - 71 отечественных и 113 зарубежных.

**Во введении** представлена актуальность проведенного диссертационного исследования. Определена конкретная цель исследования - определить клинико-генетические закономерности развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия). Поставленные задачи соответствуют раскрытию поставленной цели.

**Первая глава** посвящена обзору литературы. Используются отечественные и зарубежные публикации, посвященные изучаемой проблеме, освещены современные представления о маскированной артериальной гипертензии у молодых лиц, особенности патофизиологических механизмов артериальной гипертензии и структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы у спортсменов с артериальной гипертензией, вкладе генетического полиморфизма в формировании артериальной гипертензии у спортсменов. Обзор литературы показывает глубокое познание изучаемой проблемы.

**Вторая глава** посвящена материалам и методам исследования. Автором обследовано 205 человек в возрасте от 18 до 30 лет, из них 147 спортсменов, 58 лиц группы контроля. Группы исследования сопоставимы по возрасту и полу. Используются современные методы исследования (суточное мониторирование артериального давления, проба с физической нагрузкой по тесту PWC170, эхокардиография, генетические исследования методом полимеразной цепной реакции).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программного обеспечения SPSS, версия 19. Применены непараметрические методы статистического анализа данных, корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена, бинарная логистическая регрессия с построением ROC-кривой. Достаточный объем выборки, современные методы исследования и использование многомерного метода статистического анализа данных убеждают в достоверности полученных результатов и в правомерности изложенных положений и выводов.

**В главе результатов собственных исследований** представлен детальный анализ показателей суточного уровня артериального давления у спортсменов. Определена частота маскированной артериальной гипертензии у спортсменов-якутов, проведен сравнительный анализ суточного уровня артериального давления у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией в зависимости от возраста и направленности тренировочной деятельности (вида спорта); проведена комплексная оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы в покое и при пробе с физической нагрузкой, определены особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у спортсменов с нормальным уровнем артериального давления и маскированной артериальной гипертензией. Изучен полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, рецептора 2-го типа к ангиотензину II и 1-альфа коактиватора гамма-рецептора у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией, нормальным уровнем артериального давления и группы контроля. Выявлена высокая частота встречаемости ID, DD генотипа гена ангиотензинпревращающего фермента у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией.

Комплексная оценка показателей сердечно-сосудистой системы, использование логистической регрессии и ROC-анализа позволило выявить

наиболее значимые предикторы для определения лиц группы риска по развитию маскированной артериальной гипертензии среди спортсменов.

Выводы сформулированы четко, корректно и полностью вытекают из полученных результатов.

#### **Замечания и вопросы.**

1. Автор обосновывает необходимость применения стандартной трансторакальной эхокардиографии для разграничения гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц со «спортивным сердцем» и «гипертензивным сердцем», однако оценка ключевого разграничивающего фактора – фиброза миокарда – в данном исследовании не выполнялась путем биохимического анализа (биомаркеры фиброза), прижизненной биопсии миокарда или магнитно-резонансной томографии с контрастированием.
2. Эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции миокарда более точна и корректна в современных условиях при использовании таких методик как тканевой доплер и speckle-tracking.
3. Исследованные автором суточные профили артериального давления, типы ремоделирования миокарда и генотипы у спортсменов ограничены якутским этносом, что ограничивает представление об указанных клинико-генетических особенностях среди спортсменов других этносов проживающих в республике Якутия (Саха).

Следует отметить, что представленные замечания не умаляют научной и практической значимости данной диссертационной работы.

#### **Вопросы:**

1. Как можно описать механизмы реализации высокого АД у спортсменов на основании установленных генотипов?
2. Какую дополнительную клиническую ценность представило бы исследование полного клинического экзема у спортсменов с высокими достижениями?
3. Каким образом будет осуществляться дальнейшая экспертиза спортсмена с выявленным высоким АД в контексте его профессиональной спортивной квалификации и медицинского консультирования?

#### **Заключение:**

В соответствии с паспортом специальностей 3.3.3. Патологическая физиология в диссертационной работе Местниковой Е.Н. представлены этиологические и патогенетические аспекты развития маскированной артериальной гипертензии. Изучены этнические, половые, генетические особенности, компенсаторные и приспособительные реакции в ответ на чрезмерные систематические физические нагрузки у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией, разработаны способы

прогнозирования риска развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов. Диссертация Местниковой Е.Н. полностью соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация Е.Н.Местниковой «Клинико-генетические закономерности развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия)» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению патогенеза маскированной артериальной гипертензии у молодых спортсменов с разработкой прогностической модели. Работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, утверждённым Постановлением Правительства РФ N 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 1.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

#### Официальный оппонент

Д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии  
Сургутского государственного университета

  
«07» сентября 2023 г.

Л.В.Коваленко

Адрес: 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1  
Тел: +7(3462)76-30-50  
Эл.почта: kovalenko\_lv@surgu.ru  
Сайт: <https://www.surgu.ru>

Подпись Коваленко Людмилы Васильевны заверяется  
Ученый секретарь Ученого Совета В.В.Козлова  
доктор биол.наук., доцент

Печать  
«07» 02 2023 г.

