

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
e-mail: office@ssmu.ru  
http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

07.06.2018 № 11  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Утверждаю  
Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ  
Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор

О.С. Кобякова  
2018



## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Семёновой Натальи Викторовны на тему «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

### Актуальность темы исследования

Нарушения сна занимают одно из ведущих мест среди нейровегетативных изменений, возникающих у женщин в климактерическом периоде. Распространенность сомнологической патологии у женщин в этой возрастной группе составляет около 60%, что определяет необходимость изучения патогенеза данного патологического состояния с целью разработки научно-обоснованных, оздоровительных программ и лечебных мероприятий для повышения качества их жизни. Индивидуальная вариабельность, характерная для негативных эффектов нарушений сна, позволяет предположить вклад в патогенез инсомнических расстройств генетических факторов, в частности, полиморфизма 3111T/C гена *Clock*, а также его ассоциации с десинхронизацией хронобиологических ритмов одного из элементов циркадной системы – гормона мелатонина. Известно также, что при хронической депривации сна замедляется инактивация свободных радикалов, что способствует развитию окислительного стресса. В то же время вопросы этноспецифичности распространенности и структуры нарушений сна у женщин



климактерического периода, содержания мелатонина, а также интенсивности процессов свободнорадикального окисления остаются во многом открытыми. В связи с этим, тема диссертационной работы Н.В. Семёновой, посвященной установлению общих закономерностей формирования клинко-функциональных и генетико-метаболических изменений у женщин климактерического возраста разных этнических групп с нарушениями сна для разработки диагностических моделей и перспективных направлений патогенетически обоснованной коррекции нарушений сна в климактерическом периоде, является, безусловно, актуальной.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей наук**

Диссертационная работа Н.В. Семёновой выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

### **Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Глубокий анализ данных литературы и использование комплекса современных высокоинформативных методических приемов позволили диссертанту получить результаты, обладающие научной ценностью и перспективной практической значимостью.

На основании полученных результатов Н.В. Семёнова показала различия в частоте и характере нарушений сна между фазами климактерия у представительниц русской этнической группы, а также межэтнические различия в перименопаузальном периоде.

Получены новые данные, демонстрирующие особенности хронобиологических ритмов мелатонина в течение суток у женщин в различные фазы климактерического периода, в том числе в зависимости от их этнической принадлежности. У женщин русской этнической группы в перименопаузальном периоде обнаружено смещение пика секреции мелатонина на ранние утренние часы, у пациенток бурятского этноса вне зависимости от фазы климактерия выявлено снижение секреции мелатонина в течение суток.

Безусловно приоритетными представляются данные о частоте распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* в межэтническом аспекте и в зависимости от наличия нарушений сна. Показана большая распространенность «мажорного» аллеля гена *Clock* у русских женщин с инсомнией и его ассоциация с повышенным уровнем мелатонина в ранние утренние часы.

Установлены изменения липидного обмена с развитием дислипидотеинемии при сочетании инсомнии с синдромом обструктивного апноэ сна.

Доказано развитие окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в климактерии в



этническом аспекте.

Обнаружены изменения функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и содержанием мелатонина у женщин с нарушениями сна, определен наибольший вклад компонентов системы антиоксидантной защиты в формирование выявленных по итогам проведенных исследований различий сравниваемых показателей у представительниц обеих этнических групп в основных и контрольных группах наблюдения вне зависимости от фазы климактерия, что свидетельствует о напряжении метаболических процессов у этих пациенток.

Полученные Н.В. Семёновой новые результаты впервые позволили предположить возможность персонифицированного применения светотерапии и терапии препаратами мелатонина в определенное время суток, а также патогенетически обосновать принцип коррекции антиоксидантного статуса у женщин климактерического периода с нарушениями сна.

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

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Н.В. Семёновой сомнений не вызывает. Автором использованы современные информативные методы исследований, соответствующие цели и задачам представленной диссертационной работы. Все научные положения и выводы обоснованы достаточным количеством материала - проведены исследования 57 женщин репродуктивного возраста и 542 женщин климактерического периода, из которых 379 женщин европеоидной расы и 220 - монголоидной расы и корректной статистической обработкой данных, что убеждает в их достоверности.

По сути изучаемой проблемы диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Личный вклад Н.В. Семёновой в диссертационную работу определяется непосредственным участием в сборе материала, получении исходных данных, их обработке и интерпретации, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по теме диссертации, разработке концептуальной схемы изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин климактерического периода в зависимости от этнической принадлежности. Подробный анализ современных представлений о генетико-метаболических процессах у женщин климактерического периода в норме и с патологией сна в обзоре литературы и при обсуждении результатов собственных исследований свидетельствует о знании соискателем ключевых направлений отечественных и зарубежных исследований по изучаемой проблеме.



Автор имеет 59 научных работ по теме диссертации, 42 из которых опубликованы в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России; издана одна глава в коллективной монографии; прочие публикации представлены в материалах конференций. Публикации в полной мере отражают основные результаты диссертационного исследования.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты диссертационной работы Н.В. Семёновой существенно расширяют современные представления о роли мелатонина в формировании нарушений сна в этническом аспекте.

Полученные результаты позволяют использовать полиморфизм *3111T/C* гена *Clock* в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к инсомническим расстройствам у женщин европеоидной расы и служить основой для дальнейшего изучения системы циркадных генов и их продуктов.

Разработанные автором многомерные математические модели оценки нарушений сна у представительниц европеоидной и монголоидной рас могут служить основой для конструирования персонализированных вариантов лечебных мероприятий и реабилитационных программ.

В целом, полученные Н.В. Семеновой результаты позволили выявить перспективные направления воздействия на основные патогенетические факторы при коррекции нарушений сна у женщин климактерического периода с учетом этнического фактора.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 259 страницах машинописного текста, иллюстрирована 62 рисунками и 23 таблицами. Список цитированных источников оформлен в соответствии с действующими государственными стандартами и состоит из 566 источников, из которых 435 - публикации зарубежных авторов.

Автореферат включает в себя основные результаты и выводы исследования, а также содержит список опубликованных работ по теме диссертации.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Семёновой Натальи Викторовны на тему «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по



специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы по установлению закономерностей формирования клинко-функциональных и генетико-метаболических изменений у женщин разных этнических групп с нарушениями сна для разработки диагностических моделей и перспективных направлений патогенетически обоснованной коррекции нарушений сна в климактерическом периоде, имеющее существенное значение для углубления знаний о сомнологической патологии и развития патологической физиологии в целом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов и основных положений диссертационная работа Семёновой Натальи Викторовны соответствует критериям п. 9 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а соискатель Семёнова Наталья Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 07 июня 2018 г., протокол №33.

Профессор кафедры патофизиологии  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, академик РАН,  
заслуженный деятель науки РФ



В.В. Новицкий

07 июня 2018 г.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук (14.03.03 – патологическая физиология), академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru, телефоны: (3822) 901-101, доп. 1742 (раб.), +7-913-829-0559 (моб.)

