

### **Отзыв официального оппонента**

**доктора биологических наук, профессора Ю.М. Константинова**

на диссертационную работу Натальи Викторовны Семёновой «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

#### **Актуальность темы исследования**

Научная актуальность и практическая значимость решаемой в диссертационной работе Н.В. Семеновой проблемы определяется чрезвычайно широкой распространенностью нарушений сна среди женщин климактерического периода, их коморбидностью с другими патологическими состояниями, а также медико-социальными последствиями, к которым они приводят. Имеющиеся в современной научной литературе данные по этой проблеме свидетельствуют о несомненной роли мелатонина, а также полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в формировании нарушений сна. Однако, при этом результаты исследований, проведенные с участием представителей разных популяций, не позволяют сделать однозначных выводов, что может служить указанием на зависимость влияния данных факторов от этнической принадлежности. Таким образом, актуальность диссертационной работы Н.В. Семеновой обусловлена необходимостью разработки и оценки персонализированных, патогенетически обоснованных подходов к коррекции нарушений сна и метаболических изменений, их сопровождающих, в зависимости от этнической принадлежности. Решение этой проблемы именно с таких позиций позволит значительно улучшить качество жизни у женщин в климактерическом периоде.

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

Диссертационная работа Н.В. Семеновой базируется на достаточном объеме экспериментального материала. Исследования осуществлялись автором с использованием вполне современных подходов и методов (спектрофотометрические, спектрофлуориметрические, иммуноферментные, биохимические, молекулярно-генетические), которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам. С помощью значительного объема информации, полученного из литературных источников, проведен детальный анализ результатов исследования, подтверждающийся данными статистической обработки. На этом основании можно заключить, что сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации являются вполне обоснованными. Задачи исследования полностью отражают пути достижения основной цели работы.

Полученный материал обобщен в виде четырех положений и четырнадцати выводов. Материалы работы прошли апробацию на

многочисленных всероссийских и международных конференциях и отражены в 59 печатных работах, из которых 42 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования диссертационных материалов. Представленные в диссертации новые научные результаты определяют высокую теоретическую и практическую значимость работы.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Н.В. Семёновой основана на достаточном объеме выборок, верном подборе исследовательских методик, а также подкрепляется проведенным статистическим анализом. В пользу новизны полученных диссертантом результатов свидетельствуют приводимые в работе данные других авторов. Автором впервые установлены новые закономерности формирования нарушений сна у женщин климактерического периода с учетом этнического фактора, позволяющие разработать перспективные направления патогенетической коррекции нарушений сна в данной когорте населения.

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

Полученные Н.В. Семёновой результаты позволили выявить перспективные направления воздействия на патогенетические механизмы при коррекции нарушений сна в климактерическом периоде с учетом этнического фактора. Определение носительства того или иного типа полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* может быть использовано в прогностических целях формирования инсомнии у женщин европеоидной расы. В то же время разработанные в ходе исследования многомерные математические модели для оценки нарушений сна могут применяться в диагностических целях.

В целом, полученные автором научные результаты расширяют существующие представления о роли мелатонина в формировании нарушений сна и служат указанием на перспективность дальнейших углубленных исследований системы циркадных генов. Эти данные могут быть использованы также при разработке методических рекомендаций и при чтении лекционных курсов для студентов биологических и медицинских факультетов вузов.

#### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 258 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 23 таблицами и 62 рисунками. Список цитированной литературы включает 566 источников, из которых 435 составляют публикации зарубежных авторов.

Во введении раскрыта актуальность избранной темы и степень ее разработанности, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, в полной мере отражающие полученные автором результаты.

В обзоре литературы проводится обстоятельный анализ большого количества публикаций, касающихся патофизиологических механизмов климактерического синдрома, роли мелатонина и циркадных генов в формировании сомнологической патологии у женщин с возрастным дефицитом половых стероидов, а также рассмотрены характеристики нарушений сна в этническом аспекте.

В главе «Объекты и методы исследования» подробно описаны все методические подходы, использованные автором, приводятся сведения об объеме выборки и полученных данных. Выбор методик исследования полностью соответствует поставленным цели и задачам и обоснован ссылками на соответствующие литературные источники.

В главах 3-8 представлены и обсуждены результаты собственных исследований, на основе которых раскрыты закономерности формирования клинко-функциональных и метаболических изменений у женщин европеоидной и монголоидной рас с нарушениями сна. Представлена структура нарушений сна; проанализированы циркадные ритмы секреции мелатонина, в том числе в зависимости от носительства того или иного генотипа полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock*; дана оценка липидному профилю и функциональному состоянию системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита». Проведение многомерного дискриминантного анализа позволило оценить вклад изучаемых показателей в формирование нарушений сна в зависимости от этнической принадлежности. Обсуждение полученных результатов построено на критическом анализе собственных данных и их сопоставлениями с имеющимися в литературе сведениями.

В разделе «Заключение» Н.В. Семёнова делает краткое обобщение полученных научных результатов и приводит концептуальную схему изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин климактерического периода в зависимости от этнической принадлежности. По результатам работы автором сформулировано 14 выводов, в полной мере отражающие основные результаты выполненного исследования.

Содержание автореферата диссертации соответствует ее содержанию, всем положениям, отражает основные идеи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследования. Работа прошла апробацию на многочисленных конференциях различного уровня. Таким образом, диссертация Н.В. Семёновой «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп» является самостоятельной завершённой работой.

При знакомстве с диссертационной работой возникли некоторые вопросы и замечания. Поскольку работа проведена автором на представительницах всего двух этнических групп, в названии диссертационной работы следовало бы указать их национальную принадлежность.

В диссертационной работе автором представлены результаты изучения ассоциации полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с хронобиологическими ритмами секреции мелатонина, однако нет каких-либо данных по вопросу, существует ли взаимосвязь данного генетического полиморфизма с показателями липидного профиля и системы «ПОЛ-АОЗ». Что известно по этому вопросу?

Чем автор может объяснить большую распространенность генотипа *3111T/T* и аллеля *3111T* гена *Clock* у женщин русской этнической группы с инсомнией?

Какие по мнению автора полученные им результаты могут быть внедрены в ближайшем будущем в клиническую практику лечебных учреждений?

### Заключение

Диссертация Натальи Викторовны Семёновой «Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором получен ряд оригинальных фактов и выводов по проблеме нарушений сна у женщин в климактерическом периоде. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню работа соответствует п.9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03.-патологическая физиология.

Заведующий лабораторией  
генетической инженерии растений  
ФГБУН СИФИБР СО РАН,  
д.б.н., профессор



Ю.М. Константинов

### Данные об авторе отзыва:

Константинов Юрий Михайлович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией генетической инженерии растений Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук, тел.: 8 (3952) 42-67-21, e-mail: yukon@sifibr.irk.ru

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук

664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 132, а/я 317

Тел.: +7 (3952) 42-67-21

Факс: +7 (3952) 51-07-54

Сайт: <http://sifibr.irk.ru/>

E-mail: [matmod@sifibr.irk.ru](mailto:matmod@sifibr.irk.ru)



Подпись *Константинова Ю.И.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Начальник отдела кадров  
*Редкокова И.П.*

*31.08.2018г.*