

ВІДЗИВ

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Шатило Валерія Броніславовича на дисертаційну роботу
здобувача наукового ступеня кандидата медичних наук**

Ісаєвої Інни Миколаївни

**«Адаптаційні реакції серцево-судинної системи в осіб молодого віку з
артеріальною гіпотензією» за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія**

Актуальність обраної теми.

Літературні дані свідчать про чітку тенденцію до збільшення поширеності гіпотензивних станів у людей молодого віку, однак немає єдиної точки зору відносно того, чи є артеріальна гіпотензія патологією, чи вона є особливим фізіологічним станом. Порівняно з іншими порушеннями функціонування судин, артеріальна гіпотензія, на перший погляд, здається нешкідливою недугою. Проте знижений артеріальний тиск завдає багато незручностей людям і заважає вести повноцінне життя, знижує його якість. Крім того, артеріальна гіпотензія призводить до розвитку більш серйозних порушень функціонування організму, наприклад, до розвитку артеріальної гіпертонії, що має більш тяжкий перебіг, якщо сформувалася на фоні гіпотензії. Тому проблема артеріальної гіпотензії є важливою не тільки для нормальної фізіології, але і профілактичної та клінічної медицини, що обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження. Зокрема, на сьогодні актуальним є з'ясування механізмів розвитку артеріальної гіпотензії, уточнення критеріїв ранньої діагностики цих станів, оптимізація методики оцінки адаптаційних можливостей серцево-судинної системи і організму в цілому. Виходячи з цього, особливу увагу при виконанні дисертаційної роботи було зосереджено на вивченні психофізіологічних особливостей, стану автономної нервової системи та симпатoadреналової системи, а також реакції серцево-судинної системи на фізичні навантаження в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією (молоді, яка навчається). Таким чином, тема дисертаційної роботи Ісаєвої Інни Миколаївни є актуальною як у науковому, так і в теоретичному плані.

Зв'язок з державними, галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки й техніки.

Дисертаційне дослідження є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фізіології Харківського національного медичного університету “Розробка, апробація та впровадження сучасних технологій оцінки стану здоров'я та його корекції” (№ держреєстрації 0107U001392, 2007–2011 рр.) та ”Вивчення індивідуально-типологічних особливостей адаптації людини до інтелектуальних та фізичних навантажень” (№ держреєстрації 0112U001821, 2012–2014 рр.), а здобувач була співвиконавцем зазначених НДР. Робота органічно пов'язана з галузевими науковими програмами та пріоритетними напрямками розвитку науки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертація Ісаєвої І. М. є завершеним багатоплановим науковим дослідженням, яке виконане з використанням комплексу сучасних інформативних психофізіологічних, біохімічних, біофізичних та інструментальних методів обстеження. Зокрема, для оцінки тонуусу та реактивності автономної нервової системи застосовано кардіоінтервалографію, для оцінки стану симпатoadреналовой системи дисертант хроматографічним методом визначала екскрецію із сечею катехоламінів, їх попередників та кінцевих продуктів метаболізму, рівень секреції альдостерону визнався опосередковано по екскреції натрію і калію атомно-абсорбційним методом. В роботі використовувались також ряд функціональних проб - ортостатична, тест із фізичним навантаженням, дихальні проби Штанге і Генча, що дозволило з'ясувати стан адаптаційних можливостей організму, його функціональні резерви.

З використанням перерахованих методик обстежено 128 осіб різної статі вікової групи 17-21 років, які віднесені до трьох груп спостереження – контрольної (50 осіб з нормальним артеріальним тиском), з помірною та вираженою артеріа-

льною гіпотензією (по 39 осіб в кожній), що є цілком достатнім для вирішення поставлених завдань.

Робота характеризується ретельним і глибоким аналізом даних з використанням широкого спектру статистичних методів.

Все вище зазначене дозволяє вважати інтерпретацію отриманих даних правильною, а висновки мотивованими і достовірними.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В дисертаційній роботі набуло подальшого розвитку дослідження механізмів розвитку артеріальної гіпотензії у людей молодого віку, уточнено критерії її ранньої діагностики та удосконалено методику оцінки адаптаційних можливостей і функціонального резерву організму у осіб з артеріальною гіпотензією.

Виявлено два ступеня артеріальної гіпотензії: помірно виражена артеріальна гіпотензія, при якій регуляторні механізми автономної нервової системи ще є задовільними у стані спокою, та виражена артеріальна гіпотензія, котра характеризується проявами надлишкової реактивності симпатичного відділу автономної нервової системи.

Вперше визначено статистично значиме зниження екскреції норадреналіну і адреналіну у людей з помірною і вираженою артеріальною гіпотензією порівняно з контрольною групою, що свідчить про вагомую роль симпатoadреналової системи у механізмі розвитку артеріальної гіпотензії. Крім того, встановлене автором зниження екскреції натрію та підвищення екскреції калію опосередковано свідчить про зниження продукції альдостерону у осіб з артеріальною гіпотензією.

Вперше встановлено, що термінова адаптація до фізичного навантаження у молодих людей з артеріальною гіпотензією забезпечується переважно за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень та підвищення діастолічного артеріального тиску, що свідчить про більш високу «ціну» адаптації до фізичного навантаження. Також виявлено більш повільне відновлення гемодинамічних показників, після навантаження в осіб з помірною та вираженою артеріальною гіпотензією.

За результатами проби з фізичним навантаженням вперше розроблено та апробовано алгоритм прогнозування дезадаптаційних розладів у молодих людей з артеріальною гіпотензією, який дозволяє діагностувати помірний ступінь дезадаптації (донозологічний стан з витратою додаткових резервів для підтримки гомеостазу) та виражений ступінь дезадаптації (преморбідний стан зі зниженням функціональних можливостей).

Практичне значення результатів роботи.

Результати, отримані в процесі виконання дисертаційного дослідження, дозволили автору розробити методику визначення типу саморегуляції організму після фізичного навантаження в осіб молодого віку (патент України № 62160 від 10.08.2011) та спосіб оцінки функціонального резерву організму осіб зі зниженим артеріальним тиском (патент України № 97482 від 10.03.2015), який покращує ефективність і точність оцінки індивідуальних особливостей адаптаційних реакцій. Ці методики вже впроваджені у навчальний процес кафедр фізіології вищих навчальних медичних закладів, Харківського Національного університету, Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Національного педагогічного університету (м. Харків), що підтверджує наявність відповідних актів впровадження.

На підставі отриманих даних розроблено алгоритм виявлення схильності до дезадаптаційних розладів серцево-судинної системи, який доцільно використовувати у комплексному обстеженні осіб молодого віку під час проведення диспансерних та профілактичних медичних оглядів для виявлення груп ризику.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень, у тому числі 4 статті у виданнях, котрі включені до міжнародних наукометричних баз. Крім того, опубліковано 10 робіт

у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій та отримано два патенти України на корисну модель.

Аналіз опублікованих матеріалів свідчить про те, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які представлені до захисту, відображені в періодичних виданнях, а також у виступах на з'їздах, конференціях, симпозіумах. На підставі вивчення змісту дисертації та опублікованих робіт можна відзначити достатню повноту вирішення поставлених задач, а також повне відображення матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях. В авторефераті показано особистий внесок дисертанта в кожен наукову працю, що виконана разом зі співавторами.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Основні положення та висновки роботи можуть бути використані у навчальному процесі вищих учбових медичних закладів та медичних академій післядипломної освіти, а також у роботі первинної ланки лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я при проведенні профілактичних оглядів.

Характеристика змісту дисертації

Дисертація написана в традиційному стилі й складається із вступу, розділу огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літератури, додатків.

У вступі переконливо обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, чітко визначені його мета й завдання, охарактеризовані наукова новизна, практичне значення роботи й апробація результатів дослідження.

В огляді літератури на підставі глибокого вивчення літературних джерел (їх більше 240) представлені дані щодо вивчення артеріальної гіпотензії на сучасному етапі. Показано, що у проблемі артеріальної гіпотензії залишається багато недостатньо з'ясованих питань, це стосується як діагностичних критеріїв, так і механізмів її розвитку. Артеріальна гіпотензія має прогресуючий характер і су-

проводжується недостатньою компенсацією в момент стресу. Проте єдиної точки зору чи є артеріальна гіпотензія хворобою чи особливим фізіологічним станом, досі немає. Тому, як справедливо вважає дисертант, важливим завданням є удосконалення методики оцінки адаптаційних можливостей організму у осіб з артеріальною гіпотензією, визначення тієї межі артеріального тиску, при якій ще зберігається оптимальний рівень адаптації організму до змін навколишнього середовища.

В огляді літератури детально освітлена роль фізіологічних та психологічних факторів у розвитку артеріальної гіпотензії. Значна увага приділена критеріям артеріальної гіпотензії, проявам та наслідкам артеріальної гіпотензії, стану адаптаційних механізмів серцево-судинної системи, змінам функціонування автономної нервової системи, симпатoadреналової системи в умовах артеріальної гіпотензії.

У цілому огляд літератури написаний творчо, носить узагальнений характер, розкриває суть досліджуваної проблеми, показує необхідність поглибленого вивчення механізмів розвитку артеріальної гіпотензії та розробки заходів, спрямованих на підвищення адаптаційних можливостей людей із зниженим артеріальним тиском.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» написаний кваліфіковано, докладно викладена структура дослідження, вказано число досліджуваних (128 осіб у віці від 17 до 21 років), їх розподіл в три групи. Описано особливості застосування комп'ютерного електрокардіографічного комплексу «Cardiotest» для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та регуляторних механізмів.

Основним методом дослідження автором обрано кардіоінтервалографію, яка є сучасним і високоінформативним методом вивчення вихідного стану і реактивності автономної нервової системи, автономного і центрального контурів регуляції діяльності серцево-судинної системи. Детально викладені методики оцінки психофізіологічних особливостей, розумової працездатності, центральної гемодинаміки. Крім того, в роботі використано методи дослідження гуморальних механізмів регуляції – стану симпатoadреналової системи за вмістом в сечі кате-

холамінів, їх попередників та кінцевих продуктів метаболізму, стану кори наднирників (секреції альдостерону) за показниками екскреції із сечею натрію і калію.

Отримані автором дані піддані всебічному статистичному аналізу із застосування програм Microsoft Excel і Statistica – 6.1 з побудовою діаграм і графіків. Все це дозволило авторові об'єктивно оцінити отримані дані.

Результати власних досліджень, що розкривають суть дисертаційної роботи, представлені в трьох розділах. У 1-му підрозділі 3-го розділу в динаміці з 2010 по 2014 рр. проведений аналіз частоти виявлення артеріальної гіпотензії серед студентів-медиків молодого віку. Протягом останніх років визначено зростання частоти АГ, особливо у осіб жіночої статі, у яких артеріальна гіпотензія зустрічається в 5,5 разів частіше, ніж у юнаків відповідного віку.

Важливе значення мають результати дослідження психофізіологічного стану в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією (підрозділ 3.2). Проведений дисертантом аналіз інтегративних функцій головного мозку та основних нервових процесів свідчить про переважання процесів гальмування, низькі показники функціональної рухливості та сили нервових процесів у даного контингенту обстежених.

В підрозділі 3.3 проведено аналіз функціонального стану серцево-судинної системи на підставі визначення показників гемодинаміки, які у стані спокою у осіб з помірною та вираженою артеріальною гіпотензією не мали суттєвих відхилень від показників контрольної групи з нормальним рівнем артеріального тиску. В той же час при дослідженні стану автономної регуляції діяльності ССС методом кардіоінтервалографії переконливо показано, що навіть у спокої в осіб з помірною артеріальною гіпотензією, незважаючи на переважання парасимпатичного тону, мало місце певне напруження механізмів автономної регуляції, а у осіб з вираженою артеріальною гіпотензією констатовано стан перенапруги регуляторних механізмів та їх нездатність забезпечувати адаптацію організму до факторів навколишнього середовища.

В підрозділі 3.4 дисертантом проаналізовано реактивність автономної нервової системи шляхом проведення ортостатичної проби. У осіб з помірною арте-

ріальною гіпотензією реактивність обох ланок автономної нервової системи виявилась нормальною, тоді як у обстежених з вираженою артеріальною гіпотензією вона характеризувалась надмірною активацією симпатичної системи. Також встановлено, що чим менш напружено функціонує автономна нервова система в стані спокою, тим більш виражена реакція її симпатичної ланки при зміні положення тіла.

У 4-му розділі представлені дані щодо стану деяких гуморальних регуляторних систем організму у осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією. Показано, що в осіб зі зниженим артеріальним тиском має місце певне зниження рівня функціонування гормонального та медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи, на що вказує знижений рівень екскреції із сечею норадреналіну і адреналіну, а також кінцевих продуктів їх інактивації – ванілілмигдальної та гомованілінової кислот. Також показано зміщення співвідношення між серотоніновим та кінуреніновим шляхами обміну триптофану в бік переважання кінуренінового, що може свідчити про зниження серотонінергічної активності у осіб з артеріальною гіпотензією. Крім того, у них автором виявлено зміни екскреції із сечею натрію (підвищення) та калію (зниження), що опосередковано вказує на зменшення продукції альдостерону за наявності зниженого рівня артеріального тиску. Виявлені зміни симпатoadреналової системи, обміну триптофану та секреції альдостерону поглиблюють існуючі уявлення щодо механізмів розвитку артеріальної гіпотензії у людей молодого віку.

Особливий інтерес представляють результати вивчення реакції показників гемодинаміки на фізичне навантаження у осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією (5-й розділ дисертації). У них виявлено ознаки перенавантаження і виснаження процесів внутрішнього гальмування, незбалансовані зміни показників гемодинамічного забезпечення фізичної діяльності. У цілому це свідчить про формування недостатньо ефективного варіанту адаптації до навантажень. При цьому ступінь вираженості дезадаптаційних порушень корелює зі ступенем артеріальної гіпотензії: чим більш виражена артеріальна гіпотензія, тим більш значні прояви дезадаптації. Так, в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією» виявлено

ознаки більш високої «ціни» адаптації до фізичного навантаження – переважно за рахунок збільшення ЧСС та деякого підвищення діастолічного і середнього артеріального тиску. Крім того, тривалість відновного періоду після навантаження була суттєво більшою у обстежених з артеріальною гіпотензією порівняно з контрольною групою.

Роботу завершує розділ «Аналіз і узагальнення результатів», у якому автор на високому професійному рівні узагальнює отриманий матеріал, оцінює його з позицій теорії адаптації, формулює основні положення, на підставі яких робить висновки.

Висновки повністю відповідають отриманим результатам, логічно випливають із них, дають відповіді на поставлені завдання. Достовірність висновків підтверджують представлені у роботі результати статистичної обробки отриманих даних.

Текст автореферату відповідає змісту дисертації.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, необхідно висловити деякі зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, які не мають принципового значення і не зменшують цінність проведеного дослідження:

- у розділі 2 зайвою є табл. 2.4. (обсяг дослідження) – в тексті достатньо було б перерахувати методи, якими були обстежені всі особи трьох груп. Зайвим є рис. 2.1 (розподіл обстежених по групах), оскільки він дублює табл. 2.1 (розподіл обстежених за статтю).
- цікаво було б провести кореляційний аналіз між показниками кардіоінтервалографії та показниками екскреції адреналіну/норадреналіну.
- підрозділ 3.4 (реактивність АНС при ортопробі): для більш чіткої презентації відмінностей між трьома групами можна було б в окремій таблиці (або на рисунку) показати зміни основних показників у цих групах при ортопробі. Те ж саме стосується змін показників гемодинаміки при фізичному навантаженні у розділі 5.

- в підрозділі 3.4 не досить чітко сказано про особливості реактивності двох ланок автономної нервової системи у осіб з помірною та вираженою АГ.

Також хотілося б отримати відповіді дисертанта на наступні питання, які виникли в процесі рецензування:

1. Ваша точка зору щодо артеріальної гіпотензії у молодих людей: хвороба чи особливий фізіологічний стан? Який, на Вашу думку, рівень артеріального тиску у стані спокою є достатнім для забезпечення оптимального функціонування організму? Чи потребує артеріальна гіпотензія активної корекції, а якщо так, то яким втручанням слід надавати перевагу (немедикаментозні, медикаментозні)?
2. У Вашому літературному огляді відсутні дані про стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіпофізарно-наднирникової системи, NO-синтезуючої функції ендотелію при артеріальній гіпотензії. Чи можете навести літературні дані щодо цього питання?
3. Чим можете пояснити, що у молодих осіб жіночої статі артеріальна гіпотензія зустрічається в кілька разів частіше, ніж у чоловіків відповідного віку? Чи виявили Ви статеві відмінності психофізіологічних показників, тонуусу та реактивності двох ланок автономної нервової системи, екскреції катехоламінів чи електролітів?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ісаєвої Інни Миколаївни "Адаптаційні реакції серцево-судинної системи в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією" є завершеною самостійно виконаною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають важливе значення для нормальної фізіології, зокрема, уточнено механізми розвитку артеріальної гіпотензії та з'ясовано особливості адаптаційних реакцій серцево-судинної системи за умов фізичного навантаження в осіб молодого віку.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обґрунтованістю результатів дослідження, теоретичним та практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України N 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
заступник директора
з науково-лікувальної роботи,
головний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології
внутрішніх органів ДУ "Інститут геронтології
ім. Д. Ф.Чеботарьова НАМН України"



В. Б. Шатило



В. М. Приходько