

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Барановой Елены Ивановны на диссертационную работу Поповой Екатерины Андреевны на тему: «Коррекция низкоинтенсивного неинфекционного воспаления как механизм ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

### **Актуальность темы исследования**

Распространенность ожирения и метаболического синдрома приобретают характер эпидемии, по данным исследования ЭССЕ-РФ в отдельных регионах России распространенность метаболического синдрома достигает 35% в обследованной когорте взрослого населения. Основной патогенетический механизм формирования метаболического синдрома – висцеральное ожирение и ассоциированная с ним инсулинерезистентность. Вместе с тем, в последние годы все больше внимания уделяется еще одному фактору, присущему пациентам с метаболическим синдромом, а именно - хроническому низкоинтенсивному неинфекционному воспалению. Висцеральная жировая ткань синтезирует не только гипертензивные субстанции, профиброгенные, но и большое число провоспалительных цитокинов. У пациентов с метаболическим синдромом уровень провоспалительных цитокинов коррелирует со степенью выраженности ожирения, уровнем маркеров инсулинерезистентности и уровнем липидов, поэтому оценка воспалительного статуса у пациентов с метаболическим синдромом является весьма актуальной задачей. Существует предположение, что эндотелиальная дисфункция, свойственная метаболическому синдрому, является результатом хронического субклинического воспаления в сосудистой стенке, однако эта тема недостаточно изучена.

Диссертационная работа Поповой Екатерины Андреевны посвящена изучению ассоциации провоспалительных циркулирующих в крови маркеров (высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и основных компонентов метаболического синдрома, а также упруго-эластических свойств артерий.

Все вышеперечисленное определяет важность и актуальность для практического здравоохранения диссертационной работы Поповой Е.А.

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

Диссертационное исследование Поповой Е.А. является хорошо спланированной работой с дизайном, отвечающим задачам, сформулированным в исследовании, пациенты включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения, грамотно определенными автором.

Обследование пациентов производилось согласно действующим клиническим рекомендациям, с использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Для получения достоверных выводов обследовано достаточно пациентов и лиц группы сравнения, объем изучаемой выборки достаточен ( $n=196$ ), анализ полученных данных проведен с применением адекватных методов статистической обработки данных.

Таким образом сформулированные положения, выводы и рекомендаций достоверны, не вызывают сомнения.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна представленной диссертационной работы Поповой Е.А. заключается в расширении представлений о патогенезе метаболического синдрома. Впервые продемонстрирована связь воспалительных цитокинов с параметрами сосудистой эластичности у пациентов с метаболическим синдромом. Выделены наиболее значимые маркеры воспаления у данной когорты пациентов. Впервые оценено влияние немедикаментозной и медикаментозной терапии у пациентов с метаболическим синдромом на низкоинтенсивное воспаление и сосудистую жесткость. Доказано положительное ангиопротективное и противовоспалительное влияние терапии азилсартаном медоксамилом, эмпаглифлозином и розувастатином. Показано отсутствие значимого ангиопротективного и противовоспалительного эффекта немедикаментозных методов лечения у больных метаболическим синдромом.

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

Результаты диссертационной работы Поповой Е.А., несомненно, имеют научную и практическую значимость для внутренних болезней. В исследовании изучены

особенности течения низкоинтенсивного воспаления у пациентов с метаболическим синдромом, показана ассоциация воспалительных маркеров, в частности высокочувствительного СРБ (вчСРБ), с параметрами, характеризующими сосудистую жесткость у данных пациентов. Доказана необходимость определения уровня высокочувствительного СРБ у всех пациентов с метаболическим синдромом с целью более достоверного определения сердечно-сосудистого риска.

Кроме того, доказано положительное влияние применения азилсартана медоксамила, эмпаглифлозина и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и низкоинтенсивным воспалением, эти препараты не только снижают уровень субклинического воспаления, но и уменьшают сосудистую жесткость. Можно полагать, что включение данных режимов терапии в лечение пациентов с метаболическим синдромом позволит уменьшить частоту развития осложнений и улучшит контроль заболевания.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати**

Диссертация Поповой Е.А. является логически завершенной работой, изложена в традиционном стиле и состоит из двух частей: части первой – обзора литературы и части второй, включающей материалы и методы исследования, клиническую характеристику пациентов, данные собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации.

Диссертационная работа Поповой Екатерины Андреевны соответствует специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ.

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц, 26 рисунков. Список литературы включает 382 источника, из которых 14 отечественных и 368 иностранных авторов, составлен в соответствии с ГОСТом. Диссертация содержит также список использованных сокращений

Структура диссертации традиционна и логически вытекает из сформулированных задач. Во введении четко обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, определены научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы представляет собой глубокий анализ многочисленных зарубежных и отечественных работ, посвящённых проблеме метаболического синдрома и его связи с системным воспалением. Проведен фундаментальный анализ клинических

исследований в этой области. Особое значение в обзоре литературы отведено анализу информации о влиянии терапии, используемой для коррекции метаболического синдрома, на маркеры хронического воспаления. После ознакомления с обзором литературы можно сделать вывод о том, что он продемонстрировал эрудицию автора в исследуемой проблеме, а также выявил умение автора систематизировать многочисленные литературные данные.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения, клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы, который применил автор в ходе выполнения работы. Все это свидетельствует о высоком методологическом уровне выполненной работы.

В следующих двух главах подробно описаны исходные характеристики, включенных в исследование пациентов и обследованных из группы сравнения. Проведено сравнение групп пациентов с метаболическим синдромом и разным уровнем вЧСРБ с группой контроля, а также анализ групп пациентов с метаболическим синдромом с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

В главах 5,6,7,8 Попова Е.А. провела анализ динамики лабораторных параметров, характеризующих субклиническое воспаление и показателей, характеризующих жесткость сосудов на фоне разных схем терапии метаболического синдрома, в том числе немедикаментозного лечения и фармакологической терапии, в том числе антигипертензивной, гиполипидемической и лечения, направленного на оптимальный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, и наглядно представила данные в виде таблиц и графиков. В работе проведен глубокий анализ, позволяющий раздельно оценить влияние немедикаментозного лечения и различных видов фармакотерапии у больных с нормальным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и с повышенным уровнем этого показателя, что характеризует неинфекционное низкоинтенсивное воспаление, характерное для многих пациентов с метаболическим синдромом. В частности, у больных метаболическим синдромом с отсутствием достижения целевого АД использовался азилсартана медоксомил, у пациентов с отсутствием целевого уровня атерогенных липидов применялся розувастатин, а у больных метаболическим синдромом в сочетании с сахарным диабетом и нецелевым уровнем гликемии к терапии метформином добавлялся эмпаглифлозин. Полученные данные позволили сделать выводы об оптимальных методах коррекции лабораторных, гемодинамических показателей и показателей,

характеризующих сосудистую жесткость, то есть об ангиопротективных свойствах различных режимов немедикаментозного лечения и фармакотерапии.

Следует отметить, что работа отлично иллюстрирована, содержит схемы, алгоритмы, рисунки, что значительно облегчает восприятие данных.

Заключение диссертации, написанное в традиционном стиле, представляет собой анализ полученных данных в сравнении с результатами исследований, выполненных ранее и опубликованных в отечественных и иностранных источниках.

Сопоставление результатов диссертационного исследования с литературными данными позволяет говорить о диссертации Е.А. Поповой как о завершенном научном труде. Статистическая обработка результатов с использованием различных методов статистики и последующий анализ собственных данных позволили автору решить поставленные задачи, получить новые обоснованные данные, сделать объективные выводы и разработать практические рекомендации. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и логично вытекают из представленных данных.

Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается.

Цель и задачи диссертации четко сформулированы. Выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ. Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает основное содержание исследования.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 представлены статьями в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов диссертационных исследований.

### **Внедрение основных результатов исследования, рекомендации по их использованию**

Результаты диссертационной работы внедрены и используются на практике в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ: ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3», ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1». Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедре внутренних

болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. В дальнейшем рекомендовано использовать результаты исследования в лечебно-профилактических учреждениях для оценки сосудистого риска у пациентов с метаболическим синдромом.

При прочтении диссертации Е.А. Поповой принципиальных замечаний не возникло, в работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности, однако их наличие не влияет на общую положительную оценку работы. Вместе с тем, следовало бы сократить число положений, выносимых на защиту, до 2-3 и сформулировать их в более обобщающей форме. В настоящее время 4-е и 5-е положения и 5-й и 6-й выводы практически не отличаются.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник ряд вопросов:

1. Как автор может объяснить наличие корреляции высокочувствительного СРБ со скоростью пульсовой волны, а не с другими показателями, характеризующими сосудистую жесткость?
2. Какие, по Вашему мнению, механизмы определяют улучшение функции почек у пациентов с метаболическим синдромом на фоне терапии азилсартаном медоксомилом?
3. Как можно объяснить отсутствие влияния немедикаментозного лечения (коррекции образа жизни) на факторы, характеризующие воспаление и на показатели, характеризующие состояние сосудистой жесткости у пациентов с метаболическим синдромом?

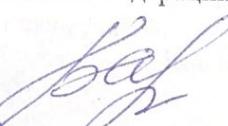
Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на научно-практическую ценность и положительную оценку работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Поповой Екатерины Андреевны на тему: «Коррекция низкоинтенсивного неинфекционного воспаления как механизм ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – уточнение факторов, ассоциированных с низкоинтенсивным неинфекциональным воспалением у пациентов с метаболическим синдромом и определение способов ангиопротекции у больных с метаболическим синдромом, что имеет существенное значение для внутренних болезней.

По актуальности, методическому уровню выполненного исследования, новизне полученных данных, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п.9 положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Попова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

  
Баранова Елена Ивановна

«23» ноября 2020 г.



Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: info@1spbgu.ru

В диссертационный совет Д 208.008.10  
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ  
(400131, г.Волгоград, пл.Павших Борцов,1)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Барановой Е.И. по диссертации Поповой Екатерины Андреевны на тему «Коррекция низкоинтенсивного неинфекционного воспаления как механизм аngиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки) для защиты в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1).

Фамилия Имя Отчество	Баранова Елена Ивановна
Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание	доктор медицинских наук, 14.01.05 - кардиология, профессор
Полное название и адрес организации, являющейся местом работы официального оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: <a href="mailto:info@1spbgmu.ru">info@1spbgmu.ru</a>
Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра
Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Ерина А.М., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Алиева А.С., Ротарь О.П., Баранова Е.И., Шальнова С.А., Деев А.Д., Астахова З.Т., Болиева Л.З., Толпаров Г.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Карпов Р.С., Ефанов А.Ю., Сторожок М.А., Медведева И.В., Шалаев С.В. Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ) //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 6. – С. С. 24-31. 2. Шляхто Е. В., Баранова Е. И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 7. – С. 10-18. 3. Ионин В.А., Петрищева Е.Ю., Скуридин Д.С., Филатова А.Г., Иванова А.А., Близнюк О.И., Ма И., Заславская Е.Л.,

- Баранова Е.И. Компоненты метаболического синдрома и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения стационара Санкт-Петербурга //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 3S1.- С. С. 8b-9a.
4. Ионин В.А., Петрищева Е.Ю., Скуридин Д.С., Близнюк О.И., Иванова А.А., Филатова А.Е., Ма И., Заславская Е.Л., Баранова Е.И. Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной клинической практике //Медицинский совет. – 2019. – №. 5. -С. 60-63
5. Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Пчелина С.Н., Березина А.В., Каронова Т.Л., Баженова Е.А., Колодина Д.А., Бакулина А.С., Полякова Е.А., Листопад О.В., Николайчук Е.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 6. – С. 29-36.

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку моих персональных данных.

Профессор кафедры терапии факультетской  
с курсом эндокринологии, кардиологии  
и функциональной диагностики с клиникой,  
директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний  
научно-клинического исследовательского центра  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор

*Баранова Елена Ивановна*

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Е.И.Барановой заверяю

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2020г.



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: info@1spbgmu.ru

Председателю диссертационного совета Д 208.008.10  
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ  
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.  
профессора кафедры терапии факультетской  
с курсом эндокринологии, кардиологии  
и функциональной диагностики с клиникой  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ,  
д.м.н., проф. Барановой Елены Ивановны

### СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации согласна быть официальным оппонентом при защите диссертации Поповой Екатерины Андреевны на тему «Коррекция низкоинтенсивного неинфекционного воспаления как механизм агиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом», воспользовавшуюся к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Профессор кафедры терапии факультетской  
с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной  
диагностики с клиникой ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ,  
д.м.н., профессор  
Баранова Елена Ивановна

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Е.И. Барановой заверяю



«\_\_» \_\_\_\_\_ 2020г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: info@1spbgmu.ru