

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента, доктора медицинских наук Орловой Яны Артуровны на диссертацию Каштановой Дарьи Андреевны на тему «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### *Актуальность темы исследования*

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в структуре причин смертности в развитых странах. Поиск новых возможностей снижения сердечно-сосудистого риска является актуальной задачей современной медицины. Наряду с хорошо изученными факторами риска, в настоящее время накоплено достаточно данных, чтобы говорить о составе микробиоты кишечника, как о новом факторе риска, изменение которого ассоциировано с развитием многих хронических неинфекционных заболеваний. Имеющиеся данные позволяют выдвинуть гипотезу о влиянии состава микробиоты кишечника на состояние сосудистой стенки, углеводного и липидного обменов, артериального давления. В связи с чем представляется актуальным изучение взаимосвязей состава микробиоты кишечника с факторами сердечно-сосудистого риска и состоянием сосудистой стенки. Однако до настоящего времени было проведено небольшое количество клинических работ, а на территории России исследований по изучению взаимосвязей микробиоты кишечника с состоянием сердечно-сосудистой системы в целом и сосудистой стенки в частности фактически не проводилось, несмотря на стремительный рост числа подобных исследований за рубежом. Работа Каштановой Д.А. посвящена изучению этого вопроса. Результаты этой работы смогут помочь оптимизировать подходы к первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что, безусловно представляет как клинический, так и научный интерес.



### *Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов*

Несомненным преимуществом представленной работы является комплексный подход в достижении поставленной цели. В результате проведенной работы в числе первых в мире и впервые в России были оценены взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска, состоянием сосудистой стенки, вялотекущим воспалением, характером питания и составом микробиоты кишечника у относительно здоровых лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые изучался состав микробиома тщательно отобранной когорты здоровых лиц, проживающих на территории Московского региона.

Установлено, что разнообразие микробиоты кишечника изучаемых образцов выше, чем в сопоставимых выборках западных исследований. Найдены взаимосвязи микробиоты кишечника с факторами кардиоваскулярного риска, в т.ч. высокой представленности условно-патогенных бактерий с наличием ожирения, нарушений метаболизма глюкозы, повышением артериального давления, а большего числа бактерий, расщепляющих полисахариды – с нормальной массой тела. Выявлены взаимосвязи большей представленности в кишечнике оппортунистических патогенов с вялотекущим системным воспалением. В числе первых в мире были обнаружены взаимосвязи микробиоты кишечника с проявлениями атеросклероза и жесткостью сосудистой стенки.

Проведенное исследование без сомнения обладает научной новизной. Результаты работы станут научной базой для проведения дальнейших исследований взаимосвязей микробиоты кишечника с состоянием сердечно-сосудистой системы человека, расширят представление о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, механизмах развития изменений сосудистой стенки. Полученные результаты позволили сформировать выводы и рекомендации, значимые для клинической практики, а также рассматривать состав микробиоты кишечника в качестве потенциальной мишени для коррекции кардиоваскулярных рисков.

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



Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. Адекватно разработан протокол исследования, согласно критериям включения была отобрана когорта относительно здоровых лиц с возможным наличием факторов сердечно-сосудистого риска. В работе применены современные методы секвенирования микробиоты кишечника – 16S РНК секвенирование с использованием стандартизированных наборов реактивов, для изучения состояния сосудов применены апplanationная тонометрия и дуплексное сканирование сонных артерий. Для соотношения относительно небольшого числа пациентов относительно получаемых метагеномных данных адекватно применены методы биоинформационной статистической обработки, широко используемые в подобных исследованиях зарубежными исследователями, что позволило сравнить полученные результаты с результатами западных работ. В обсуждении собственные результаты сопоставлены с ранее опубликованными работами. Выводы и рекомендации соответствуют поставленным целям, задачам и полученным результатам исследования.

#### ***Общая оценка структуры и содержания работы***

Диссертационная работа Каштановой Д.А. изложена на 119 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; а также выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, иллюстрирована 20 рисунками и 14 таблицами.

Первая глава работы содержит достаточное обоснование актуальности, новизны и практической значимости работы. Поставленные цель и соответствующие ей задачи корректно сформулированы и в достаточной мере отражают суть проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают основные результаты работы и соответствуют целям и задачам.

Обзор литературы включает анализ научных публикаций последних лет по вопросам взаимосвязей микробиоты кишечника с развитием метаболических нарушений, состоянием сосудистой стенки, вялотекущим воспалением. Обоснована актуальность исследования и сформулированной гипотезы.



В главе «Материалы и методы» подробно представлен дизайн исследования, включающий в себя предварительный скрининг, строгие критерии включения и исключения, подробное описание основных методов исследования, в т.ч. анализа микробиоты кишечника и методы биоинформационного анализа. Все методы, использованные в работе, адекватны поставленным задачам.

Глава «Результаты исследования» содержит последовательное описание клинических характеристик отобранной когорты, описание микробиома изучаемых образцов с последующим анализом данных полученных при проведении основных методов исследования. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала. Приведено описание выявленных взаимосвязей наличия изучаемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, изменений сосудистой стенки, вялотекущего воспаления и питания с составом микробиоты кишечника. Проведены кластеризации образцов различными методами, что позволило выявить дополнительные ассоциации, представляющие интерес для последующего глубокого изучения. Интересным результатом представляется, в частности, выявленное сочетание факторов высокожировой диеты и избыточной представленности в микробиоме бактерий, способных инициировать воспаление у лиц с сахарным диабетом 2 типа при кластеризации образцов по характеру питания доноров.

При построении обобщенных линейных моделей с поправками на множественное сравнение продемонстрирована связь высокой представленности условно-патогенных бактерий с факторами риска, воспалением, высокожировой диетой, изменениями сосудистой стенки. Отражены обратные взаимосвязи потенциально «хороших» бактерий с ожирением, потреблением холестерина и этанола. Результаты позволяют выделить микробиоту кишечника как метод коррекции кардиоваскулярного риска в последующих исследованиях.

Глава, посвященная обсуждению результатов, включает в себя оценку полученных данных, сравнение их с результатами зарубежных исследований. Проведенная оценка позволила автору выдвинуть предположение о том, что микробиота кишечника может стать новой мишенью для коррекции кардиометаболических нарушений, а также предположить важность



персонификации характера питания в зависимости от состава микробиоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

В диссертационной работе сделано четыре вывода соответственно каждой из поставленных задач. Выводы и практические рекомендации отражают полученные данные и логично обобщают результаты диссертации.

Основные положения и материалы диссертации широко представлены в научной печати, в т.ч. в 7 статьях в научно-практических журналах, рекомендованных ВАК, 4 научных статьях в зарубежных журналах, индексируемых в системе Web of Science, а также в виде тезисов в материалах конференций.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования.

В рамках научной дискуссии стоит отметить, что исследователем не изучались такие важные для мегаполиса факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как психоэмоциональный стресс и гиподинамия. Первый вывод перенасыщен информацией и мог быть разделен на два самостоятельных вывода. Замечания к диссертации носят в основном редакционный характер и не снижают научно-практической ценности представленной работы.

### ***Заключение***

Диссертационная работа Каштановой Дарьи Андреевны на тему «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология», является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов и решающим важные научно-практические задачи медицины в персонализированной профилактике кардиоваскулярных заболеваний.

Работа Каштановой Д.А. по актуальности, научной и практической ценности полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук. Ее автор, Каштанова Дарья Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Официальный оппонент:

Заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний  
обособленного подразделения Медицинский  
научно-образовательный центр ФГБОУ ВО  
«Московский государственный университет  
имени М.В.Ломоносова»,  
доктор медицинских наук



Орлова Яна Артуровна

119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корп. 10;  
+7(495)-531-27-43; [YAOrolova@mc.msu.ru](mailto:YAOrolova@mc.msu.ru)

« 13 » ноября 2017 г.



## В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научный центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Каштановой Дарьи Андреевны на тему: «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Орлова Яна Артуровна, 14.07.1966, Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 - кардиология, мед.науки	Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,	Заведующий отделом возрастных ассоциированных заболеваний	<p>1. Omboni S. International registry for ambulatory blood pressure and arterial stiffness telemonitoring (VASOTENS registry)/Omboni S., Posokhov I., Parati G., Rogoza A., Kotovskaya Y., Mulè G., Muiesan M.L., Orlova I., Cardona Muñoz E.//Journal of Hypertension. 2016. №34. - С. e122</p> <p>2. Omboni S. Vascular health assessment of the hypertensive patients (VASOTENS registry): study protocol of an international, web-based telemonitoring registry for ambulatory blood pressure and arterial stiffness/Omboni S., Posokhov I.N., Parati G., Avolio A., Rogoza A.N., Kotovskaya Yu.V., Mulè G., Muiesan M.L., Orlova I.A., Grigoricheva E.A.//JMIR Research Protocols. 2016. №5(2). - С. e13701-e13711</p> <p>3. Орлова Я.А. Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения/Орлова Я.А.// Системные гипертензии. 2015. № 12.- С. 89-95</p>

			<p>4. Васюк Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике//Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галевич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., и др.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. том 15, с. 4-19</p> <p>5. Omboni S. Vascular health assessment of the hypertensive patients (Vasotens) registry: Rationale, design and methods of an international registry for ambulatory blood pressure and arterial stiffness telemonitoring/Omboni S., Posokhov I.N., Parati G., Rogoza A., Avolio A., Muñoz E.C., Ghiadoni L., Gorbunov V., Grigoricheva E., Konradi A., Korneva V., Kotovskaya Y., Kulikova N., Muiesan M.Lorenza, Mulè G., Orlova Ia, Savoia C., Schillaci G., Zelveian P., Zheleznyak E.//Artery Research. 2015. № 12. - с. 16</p> <p>6. Орлова Я.А. Амбулаторный прием: ведение пациента с артериальной гипертензией//Орлова Я.А.//Справочник поликлинического врача. 2013. №1. - С. 4-7</p> <p>7. Ekaterina S. Gender-specific association between metabolic parameters and arterial stiffness in young healthy subjects//Ekaterina S, Strazhesko I., Orlova Y.A.//2017. European Journal of Heart Failure. № 19 (S1) - С. 121</p>
--	--	--	--

Рабочий адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корп.10, строение 2. Рабочий телефон – 8-(495) 531-27-43

e-mail: [YAOrlova@mc.msu.ru](mailto:YAOrlova@mc.msu.ru)

Официальный оппонент, Д.М.Н.

Орлова Яна Артуровна

Заместитель директора по научно-образовательной работе  
 Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО  
 МГУ имени М.В.Ломоносова



Акопян Жанна Алексеевна

«21» 08 2017г.