

## ОТЗЫВ

официального оппонента Виллевалде Светланы Вадимовны 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 остаются наиболее распространенной причиной ранней смертности и инвалидизации населения развитых стран. В настоящее время изучение сдвигов состава микробиоты кишечника, ассоциированных с сердечно-сосудистыми факторами риска и изменениями сосудистой стенки, представляется перспективным, интегрируя в себе подходы клинической медицины, биоинформационные методы обработки данных, современные методы молекулярно-генетического анализа. Именно прорыв в развитии последних позволил выявить взаимосвязи состава микробиоты кишечника с функционированием нейроэндокринной и иммунной систем, развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний.

Несмотря на стремительно растущее число исследований во всем мире, в России, в том числе в Московском регионе, взаимосвязи микробиома и сердечно-сосудистой системы человека остаются малоизученными, хотя микробный состав кишечника существенно различается в зависимости от региона проживания. Ограничены данные об ассоциациях микробиоты кишечника с маркерами артериальной жесткости. Ранее комплексно не изучались взаимосвязи с питанием, вялотекущим воспалением, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими параметрами.

На современном этапе медицина нуждается в реализации персонализированного подхода в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, диссертация Каштановой Д.А., посвященная малоизученным аспектам взаимосвязи состава микробиоты кишечника и сердечно-сосудистых рисков, субклинических изменений сосудистой стенки, вялотекущего системного воспаления и характера питания в когорте относительно здоровых лиц, несомненно является актуальной с научной и практической точки зрения, представляет собой инновационное исследование.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Четко сформулированные критерии включения и исключения, тщательно спланированное и выполненное предварительное обследование позволили сформировать группу пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, но обогащенную сердечно-сосудистыми факторами риска в широком возрастном диапазоне. Количество включенных пациентов достаточно для выявления статистических закономерностей и решения поставленных задач. Выбранные клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования (включая анализ состава микробиоты кишечника с выделением ДНК и последующей подготовкой библиотек и секвенированием, оценку маркеров артериальной жесткости с использованием аппланационной тонометрии и маркеров субклинического атеросклероза с применением ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, изучение характера питания частотным методом с использованием компьютерной стандартизованной программы) являются современными и соответствуют поставленным задачам.

Применены современные методы биоинформационной обработки, что позволило адекватно проанализировать полученные данные, сравнить результаты с данными зарубежных исследований и сделать обоснованные выводы, соответствующие поставленным задачам и цели исследования.

Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения большого объема литературы. Выводы и практические рекомендации логичны, хорошо сформулированы и полностью соответствуют цели и задачам, основаны на полученных результатах.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации представленной диссертационной работы следует считать достоверными и обоснованными.

### **Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов**

Диссертационную работу Каштановой Д.А. отличает высокая научная новизна. В числе первых в мире и впервые в России проведена оценка наличия и характера взаимосвязей состава микробиоты кишечника с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, системным вялотекущим воспалением, маркерами субклинического атеросклероза и артериальной жесткости, питания в когорте относительно здоровых лиц, проживающих на территории Московского региона.

В работе автором проведено сравнение микробиоты кишечника изучаемых образцов с образцами исследования Калифорнийского университета, применявших сопоставимые материалы и методы, в ходе которого показано более высокое разнообразие микробиоты кишечника изучаемой когорты, а также существенные различия в составах образцов, что подчеркивает необходимость проведения исследований в различных регионах.

Обнаружены взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе повышения систолического артериального давления, абдоминального ожирения и высокого индекса массы тела, нарушений метаболизма глюкозы с относительно большей представленностью бактерий условно-патогенных родов, потенциально способных инициировать воспаление. Впервые была выявлена взаимосвязь повышения скорости распространения пульсовой

волны с относительно большей представленностью грамотрицательных условно-патогенных бактерий.

Обнаружено, что меньшая представленность бактерий, расщепляющих полисахариды, взаимосвязана с наличием ожирения, а условно-патогенные бактерии, ассоциированные с субклиническим атеросклерозом, нарушениями углеводного обмена и повышением артериального давления, в меньшей степени представлены у лиц, потребляющих большее количество крахмальных углеводов.

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

Диссертационная работа Каштановой Д.А. и полученные в ней результаты имеют большую научную и практическую значимость. Обоснована целесообразность изучения особенностей микробиоты кишечника при метаболических нарушениях и наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные автором результаты позволяют предполагать новые патогенетические механизмы формирования субклинического атеросклероза и артериальной жесткости, а также рассматривать микробиоту кишечника в качестве потенциальной мишени для коррекции сердечно-сосудистого риска, что, однако, требует дальнейших исследований.

Исследование расширяет имеющиеся знания о нормальном составе микробиоты человека и предоставляет новые данные для последующих исследований.

### **Структура и содержание диссертации**

Представленная диссертационная работа изложена на 119 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 20 рисунками. Библиографический список содержит 241 источник, большинство из которых опубликованы в течение последних пяти

лет, что подчеркивает актуальность исследования, однако приведено малое число отечественных работ.

В главе «Обзор литературы» проанализированы ранее проведенные исследования по изучаемой проблеме, отражены их ограничения и противоречивость результатов, хорошо обоснована актуальность диссертационной работы и сформулирована гипотеза о возможной взаимосвязи изучаемых показателей. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, критериев включения и исключения пациентов, подробное описание предварительного обследования до включения в исследование, основные методы, применявшиеся в работе, а также описание статистического анализа.

Результаты работы изложены последовательно, согласно поставленным задачам, иллюстрированы таблицами и рисунками. Возможно, проведение анализа состава микробиоты кишечника в зависимости от наличия **метаболического синдрома**, атеросклеротических бляшек дополнило бы полученные автором данные.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор сопоставляет результаты своего исследования с данными зарубежными работ, обосновывает выдвинутые гипотезы, а также очерчивает задачи для проведения последующих исследований, что свидетельствует о вовлеченности автора в изучаемые проблемы.

Выводы логично вытекают из поставленных задач и полученных результатов. Практические рекомендации лаконичны и отражают значимость работы для современной кардиологии. По теме работы опубликовано 7 научных статей в журналах, рекомендуемых ВАК, 4 – в зарубежных журналах, индексируемых в системе Web of Science. Работа широко апробирована, результаты представлены автором в устных докладах на российских и международных научных конференциях, конгрессах. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Выше изложенные комментарии носят дискуссионный характер, не снижают научную и практическую значимость работы, не влияют на ее высокую положительную оценку.

В качестве дискуссии целесообразно заслушать ответ автора на следующие вопросы:

Как можно объяснить отсутствие взаимосвязи представленности рода *Blautia*, метаболиты которого способны инициировать воспаление, с изученными в работе маркерами воспаления?

Учитывая выявленные взаимосвязи состава микробиоты кишечника с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, какие потенциальные профилактические вмешательства могут обсуждаться?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Каштановой Дарьи Андреевны на тему «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ткачевой Ольги Николаевны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология» (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей в себе новое решение актуальной научно-практической задачи – изучению взаимосвязей состава микробиоты кишечника с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, состоянием стенки сосудов, что имеет важное значение для кардиологии, позволяя обеспечить внедрение персонализированного подхода.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

**Официальный оппонент**

Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, доктор медицинских наук, профессор

  
Светлана Вадимовна  
Виллевальде

**Должность:** профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института

**Место работы:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Телефон: +7 (495) 434-53-00

Электронный адрес: [rector@rudn.ru](mailto:rector@rudn.ru)

Подпись д.м.н., профессора С.В. Виллевальде  
заверяю

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского  
института ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
к. фарм. н., доцент



Татьяна Владимировна  
Максимова

13.11.2017г.

## В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Петровверигский 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 представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Виллевалде Светлана Вадимовна, 03.06.1967, Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), профессор	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»	Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики	<p>1. Кобалава, Ж.Д. Прединдикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Воробьева // Клиническая фармакология и терапия.- 2016. – Т.25. - №3. – С. 37-41.</p> <p>2. Вельмакин, С.В. Характеристика параметров артериальной ригидности и субклинического атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / С.В. Вельмакин, Е.А. Троицкая, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. -№3. - С. 175-176.</p> <p>3. Гончаров, И.С. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной</p>



				<p>недостаточности [Текст] / И.С. Гончаров, Р.Е. Ахметов, Л.Г. Александрия, С.В. Виллевалде, Ю.В. Котовская // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22. - № 3. - С. 53-60.</p> <p>4. Кобалава, Ж.Д. Потребление поваренной соли и артериальная гипертония: есть ли основания для смены позиций? [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, Е.А. Троицкая // Кардиология. - 2013. - Т.53. - №11, - С. 75-83.</p> <p>5. Кобалава, Ж.Д. Перспективы лечения артериальной гипертонии [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде, И.М. Амирбегишвили, А.Е. Соловьева // Артериальная гипертония. - 2013. - Т. 19. - № 4. - С. 280-289.</p>
--	--	--	--	--

доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института  
 Федерального государственного автономного  
 образовательного учреждения высшего образования  
 «Российский университет дружбы народов»,  
 кандидат фармацевтических наук, доцент

*Вз*

С.В. Виллевалде



Т.В. Максимова

« 20 » 09 2017 г.