

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ощепковой Елены Владимировны на диссертацию Тепоян Ирины Леонидовны «Влияние небиволола на микроциркуляцию и минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»

### *Актуальность исследования*

В литературе высказывается точка зрения о возможности существования общих патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ) и остеопороза. Кроме того, заболеваемость АГ и остеопорозом (ОП) существенно возрастает с возрастом. Предполагается, что оба заболевания являются взаимоотягощающими.

Подходы к медикаментозному лечению больных АГ с остеопорозом до конца не разработаны. Получены данные о возможности положительного влияния некоторых групп антигипертензивных препаратов (тиазидных диуретиков, статинов) на минеральную плотность костей (МПК), что открывает новые перспективы для оптимизации медикаментозной терапии у женщин, страдающих АГ и остеопенией, либо имеющих факторы риска развития ОП. По данным некоторых исследований, прием бета-адреноблокаторов (БАБ) может, в ряде случаев, ассоциироваться с увеличением МПК, что опосредуется их ингибирующим влиянием на симпатoadреналовую систему (САС) и состояние микроциркуляции (МЦ), но эти исследования, посвященные связи БАБ с состоянием костной ткани и риском переломов, носили лишь ретроспективный характер, а результаты их неоднозначны.

Некоторыми авторами высказывается предположение, что БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами, в частности, небиволол,

может открыть новые возможности в оптимизации антигипертензивной терапии у женщин с остеопенией или факторами риска развития ОП.

Таким образом, учитывая увеличение доли пожилых людей в современном обществе и высокую распространённость ОП и АГ среди них, данное исследование представляется чрезвычайно актуальным в решении поставленных автором важных задач современной медицины. Диссертация Тепоян И.Л. посвящена изучению влияния  $\beta$ -адреноблокатора (БАБ) с вазодилатирующими свойствами небиволола на микроциркуляцию (МЦ) и минеральную плотность кости (МПК) в сравнении с БАБ без вазодилатирующих свойств – ателололом у женщин постменопаузального периода.

***Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна***

В работе было обследовано достаточное количество больных (рандомизировано 185 человек из которых полностью завершили участие в исследовании 56). Протокол исследования, этапы скрининга участников и критерии исключения хорошо спланированы и выполнены. Проведенные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования адекватны и соответствуют поставленным задачам.

В работе применялись современные методы статистического анализа на основе статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Был применен сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционный анализ. Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка достоверности динамики показателей за время лечения проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для парных измерений.

Работа имеет несомненную научную новизну. Впервые выполнено одногодичное проспективное исследование, в котором изучено влияние постоянного приема БАБ с вазодилатирующими свойствами небиволола на



МПК у женщин в постменопаузе в сравнении с БАБ, не обладающим вазодилатирующим эффектом - атенололом.

На фоне лечения АГ 1 степени небивололом в течение 12 мес. у женщин постменопаузального периода впервые было отмечено положительное влияние препарата на состояние микроциркуляторного русла, а также увеличение минеральной плотности костей, что позволяет говорить о его новых плейотропных эффектах. В то же время, при изучении параметров МЦ на фоне регулярного приема атенолола в течение 12 мес. впервые наблюдалось снижение перфузии, сопровождавшееся физиологической потерей костной массы.

Впервые выявлена положительная корреляционная связь между МПК и МЦ у женщин постменопаузального периода с АГ 1 степени.

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

В результате проведенной работы было выявлено, что использование небиволола у пациенток постменопаузального периода с остеопенией или факторами риска (ФР) остеопороза оправдано не только с точки зрения его влияния на сердечно-сосудистую систему, но и как препарата, способного увеличить прочность кости. При этом у пациенток с АГ 1 степени, не мотивированных на лечение или нерегулярно принимающих препараты, появится дополнительный стимул для регулярного приема небиволола и увеличения приверженности лечению с учетом позитивного влияния препарата на костную массу.

Исследование позволило также выявить целесообразность проведения исследования МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) для дополнительной оценки эффективности терапии у пациенток с остеопенией или ФР остеопороза при лечении АГ.

Полученные результаты позволяют рассматривать небиволол как препарат выбора у пациенток с АГ 1 степени и остеопенией или факторами риска остеопороза.

### *Оценка структуры и содержания диссертационной работы*

Диссертация Тепоян И.Л. изложена на 93 страницах компьютерной верстки, содержит 12 таблиц и 7 рисунков. Работа состоит из 4 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов), имеется также введение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Список литературы включает 225 источников, из них 77 отечественных публикаций и 148 иностранных.

Название работы отражает суть диссертации. Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость сформулированы четко, соответствуют содержанию работы, достаточно обоснована актуальность выбранной темы.

В обзоре литературы доступно изложены современные аспекты течения АГ у женщин в менопаузе, подробно изложены нарушения МЦ у пациентов с АГ, распространенность ОП и связи его с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Описаны методы изучения МЦ у пациентов с АГ, в том числе применение современного метода ЛДФ.

При описании материалов и методов исследования подробно изложен протокол исследования, этапы проведения скрининга больных, критерии исключения. Основные методы исследования, такие как определение параметров МЦ методом ЛДФ с помощью аппарата «ЛАКК-02» - исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия), количественное определение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) представлены достаточно подробно. Используемые в диссертации методы обоснованы, и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования включают клиническую характеристику больных, включенных в исследование, данные основных методов и иллюстрированы диаграммами и таблицами.



Подробно изучены различные параметры МЦ до лечения и после 12 мес. приема антигипертензивной терапии. Показана динамика МПК в различных отделах скелета на фоне 12 месяцев лечения монотерапии ателололом и небивололом.

Дана характеристика динамики лабораторных показателей – наиболее интересным является изменение уровня продукта распада коллагена I типа СТХ на фоне лечения – в группе приема небиволола параметр достоверно снизился, в то время как у пациенток, принимавших ателолол, этот показатель достоверно увеличился.

Впервые в работе установлена положительная корреляция между МПК позвоночника и параметрами МЦ.

Обсуждение результатов исследования включает оценку полученных данных и их сравнительный анализ с результатами отечественных и зарубежных работ. Предложены гипотезы полученным результатам, даны их обоснования.

В результате было сделано 5 выводов, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных данных. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации, четко отражают суть проведенной исследовательской работы. Принципиальных замечаний к работе не имеется.

### ***Заключение***

Диссертационная работа Тепоян И.Л., выполненная на тему «Влияние небиволола на микроциркуляцию и минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде» под руководством доктора медицинских наук, профессора Д.В. Небиеридзе, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, научно-квалификационной работой, решающей важную научно-практическую задачу медицины по одновременному медикаментозному воздействию на

сердечно-сосудистую систему и минеральную плотность костей у женщин с артериальной гипертонией и остеопорозом. Диссертационная работа Тепоян И.Л. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №355, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Тепоян И.Л. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент,  
руководитель отдела Регистров  
сердечно-сосудистых заболеваний  
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс»  
Минздрава России д.м.н.,  
профессор  
121552, Москва,  
ул. 3-я Черепковская, д. 15а  
Тел.: 8- 910-45-66-138  
E-mail: arthyplab@list.ru



Ощепкова Е.В.

Подпись д.м.н., профессора Ощепковой И.В. заверяю:  
Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии  
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский  
кардиологический научно-производственный  
комплекс» Минздрава России  
д.м.н.



Проваторов С.И.

«26» декабря 2016 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 Теплоя Ирины Леонидовны на тему: «Влияние небиволола на микроциркуляцию и минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде» 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)
Ощепкова Елена Владимировна, 19.06.1951, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. И.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России	Руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний	1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 годах. // Вестник Российской Академии наук: ежемесячный научно-теоретический журнал. – 2013. - №2. – С.4-11. 2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернаков Ю.В. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. // Кардиология: научно-практический журнал. – 2014. – Т.54. - №10. – С.4-12. 3. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В.,

			<p>Федорович А.А., Рогоза А.Н.          Функциональное состояние сосудов          микроциркуляторного русла у больных          артериальной гипертонией 1-2й степени          различной степени сердечно-          сосудистого риска. //Системные          гипертензии. – 2014. – Т.11. - №2. – С.29-          35.</p> <p>4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В.,          Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая          Е.В., Конради А.О., Войцов С.А.          Распространенность факторов риска          развития сердечно-сосудистых          заболеваний в российской популяции          больных артериальной гипертонией. //          Кардиология. - 2014. - №10 - С.4-12.</p> <p>5. Посененкова О.М., Киселев А.Р.,          Полова Ю.В., Гриднев В.И.,          Довгалецкий П.Д., Ощепкова Е.В.,          Евстифеева С.Е. Перспективы          применения доказательных критериев          контроля артериального давления у          больных артериальной гипертонией. //          Кардиология. - 2014. – №7. - С.25-30.</p>
--	--	--	--

Д.М.Н., профессор Ощепкова Е.В:

*Oshchepkova*

(подпись)

« 14 » *августа* 2016г.

Подпись Д.М.Н., профессора Ощепковой Е.В. заверяю  
 Ученый секретарь Научно-исследовательского института  
 клинической кардиологии им. А.Л.Мисникова  
 ФГБУ «РКНПК» Минздрава России  
 Д.М.Н. Проваторов С.И.



(подпись)