

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н. профессор, член-корр. РАН
Андрей Алексеевич Свистунов



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Елиашевич Софьи Олеговны «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы выполненной работы

Пациенты группы низкого сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE характеризуются тем, что вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у них составляет менее 1%. Однако это не исключает развития нефатальных ССЗ. Установлено, что не менее 70% случаев инфаркта миокарда, инсульта происходят среди лиц, соответствующих низкому или умеренному риску согласно SCORE. Существующая шкала оценки традиционных факторов риска, по-видимому, не учитывает ряд анамнестических и медико-биологических параметров, влияющих на манифестацию и прогрессирование атеросклероза. В связи с этим постоянно ведется поиск новых маркеров, уточняющих истинный риск ССЗ, среди которых особое внимание уделяется воспалительным и метаболическим факторам.

За последние десятилетия в научных работах был четко продемонстрирован вклад системы комплемента (СК) в индукцию хронического системного воспаления при ожирении и атерогенезе. Была установлена роль С3 и С4 белков СК в качестве предикторов риска развития инфаркта миокарда и инсульта у

условно здоровых женщин и мужчин. Кроме этого, белки С3а и С5а показали свою предикторную ценность в выявлении лиц с субклиническим атеросклерозом. На современном уровне развития кардиология интегрирует в себе большой объем знаний для решения сложных вопросов патогенеза заболеваний, занимающих ведущее место в структуре смертности и снижения трудоспособности населения. Развитие новых подходов к решению вопросов патогенеза и лечения заболеваний на стыке клинической и фундаментальной науки является актуальным для трансляционной медицины.

Несмотря на очевидную научную перспективность направления изучения СК и ее связи с нарушениями липидного обмена, абдоминальным ожирением и атеросклерозом, оно недостаточно разработано в настоящее время как в России, так и за рубежом, поэтому актуальность и своевременность диссертационного исследования Елиашевич С.О. не вызывает сомнений.

Связь диссертационной работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в рамках реализации государственного задания «Изучение роли системы комплемента в развитии ожирения у лиц с низким сердечно-сосудистым риском», которое проводилось в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (гос. регистрация №АААА-А17-11703131 от 27.07.2017г.).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Елиашевич С.О. не вызывает сомнений. Впервые в России выполнено исследование по сравнению функциональной активности различных путей СК и уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) в зависимости от наличия абдоминального ожирения (АО). В результате были установлены высокая активность классического пути СК и увеличение концентрации множественно модифицированных ЛНП у лиц с АО по сравнению с лицами без АО (контрольная группа). Таким образом, взаимосвязь АО, липидных нарушений и активности СК может рассматриваться как единая

патогенетическая модель для развития атеросклероза и служить перспективной терапевтической мишенью.

Впервые в отечественной науке в группе лиц с АО низкого ССР обнаружены прямые корреляционные связи функциональной активности С3-конвертазы классического пути СК с уровнем маркеров системного вялотекущего воспаления и множественно модифицированными ЛНП, триглицеридами у пациентов с АО низкого ССР, что делает этот показатель СК перспективным инструментом изучения деталей патогенеза АО и его целенаправленной коррекции.

Впервые была показана высокая распространенность у пациентов с АО низкого ССР признаков нерационального питания и эктопических депо жировой массы в печени, поджелудочной железе и эпикардальной области, что подчеркивает необходимость ранних лечебно-профилактических вмешательств в образ жизни в данной группе пациентов.

Выдающейся частью работы, которая ранее не проводилась в мировой и российской науке, стала демонстрация ассоциации между ультразвуковыми признаками субклинического каротидного атеросклероза и маркерами адипозопатии, активации СК, нарушениями липидного профиля, свидетельствующие о том, что только возраст и толщина эпикардального жира вносят независимый вклад в увеличение средних значений толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с АО низкого ССР. Также автором впервые установлена обратная ассоциация показателя жировой массы тела со средними значениями ТКИМ у пациентов с АО низкого ССР. Полученные данные обосновывают целесообразность оценки эктопических депо жировой массы в эпикардальной области у лиц низкого ССР в практическом здравоохранении для раннего выявления случаев избыточного накопления жировой массы, ассоциированного с субклиническим атеросклерозом.

Результаты демонстрируют перспективу оценки функциональной активности СК как компонента патогенеза АО и атеросклероза, дополняют результаты о качественном составе модифицированных ЛНП у лиц с АО низкого ССР, способствуют становлению нового научного направления в изучении субклинического атеросклероза и развитию подходов трансляционной медицины.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Диссертационная работа Елиашевич С.О. имеет несомненное научное и практическое значение для развития знаний в области передовых задач кардиологии, является актуальной и современной, т.к. посвящена решению насущной задачи по поиску новых направлений профилактики и лечения пациентов с АО низкого ССР.

Результаты исследования позволяют улучшить современные представления о вкладе изменений липидного обмена, функциональной активности СК и адипозопатии в развитие субклинического атеросклероза. В соответствии с полученными данными автором предложен новый подход к разработке стратегии обследования пациентов низкого ССР. Применение результатов работы позволит расширить горизонты в подходах к изучению субклинического атеросклероза, имеющего комплексные и к настоящему времени не до конца изученные механизмы развития.

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

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным числом обследованных пациентов (n=86) при условии использования последних достижений в методах оценки избыточного накопления жировой массы, липидных нарушений и СК. В работе использованы современные лабораторно-инструментальные методы – эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биоимпедансный анализ состава тела, оценка уровня модифицированных ЛНП и функциональной активности СК методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных статистических программ SPSS. В работе использованы одно- и многофакторный регрессионный анализ при помощи линейной регрессии. При анализе данных применяли t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера, критерий U-Манна-Уитни, ранговые корреляции по Спирмену, критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости соответствовал $p < 0,05$.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, достоверность результатов диссертационной работы Елиашевич С.О. не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

**Рекомендации по конкретному использованию результатов и выводов,
приведенных в диссертации**

Сформулированные в диссертационной работе Елиашевич С.О. выводы и практические рекомендации, а также предложенный комплекс методик для оценки алиментарно-зависимого ССР и адипозопатии могут быть применены в работе кафедр, лабораторий, образовательных и научных учреждений, занимающихся проблемами профилактики, диагностики и лечения избыточной массы тела и/или ожирения, изучением СК и липидных нарушений при субклиническом атеросклеротическом поражении сонных артерий, в работе клинических отделений, осуществляющих лечение пациентов низкого ССР, а также в научных работах, направленных на изучение адипо- и атерогенеза.

Результаты исследования внедрены в работу консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Елиашевич С.О. является самостоятельным законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 133 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя. Последний включает 258 источников (16 отечественных и 242 иностранных). Диссертация достаточно проиллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками.

Во «Введении» обоснована актуальность изучаемой темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, указаны положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы подробно описывает актуальный взгляд на патогенетические аспекты развития ожирения и атеросклероза, в особенности уточняет возможную связующую роль СК и системного воспаления в адипо- и атерогенезе. Обзор написан на основании широкого круга современной научной литературы, автор последователен в изложении его частей грамотным литературным языком.

Глава «Материал и методы» описывает критерии отбора пациентов в группы исследования. Стоит отметить, что использованы самые современные методы оценки избыточного отложения жировой массы, функциональной активности СК и структуры модифицированных ЛНП и функциональная активность трех путей активации СК имеющиеся в мировой практике, а также корректные подходы статистического анализа, в частности, модель линейной регрессии.

В главе «Результаты» описаны основные клинико-анамнестические показатели изученных групп пациентов. Впервые охарактеризованы особенности модифицированных ЛНП у лиц низкого ССР с АО и в отсутствие его. Изучена ассоциация модифицированных ЛНП, показателей активности СК, традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметром толщины интимамедиа в группе пациентов с АО низкого ССР.

Глава «Обсуждение» включает в себя интеграцию полученных данных собственного исследования с имеющимися последними результатами отечественных и зарубежных исследований по изученной теме с формулированием гипотез, рассуждением автора и широким взглядом на изученную проблему.

Выводы диссертации вытекают из сути работы и полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Практические рекомендации сформулированы четко и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Проверка диссертации с помощью программного комплекса «Эксперт.РАН» по системе «Антиплагиат» показала, что оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, составляет 93,35 %.

Автореферат Елиашевич С.О. полностью отражает содержание диссертационной работы и оформлен согласно всем требованиям. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России и международную базу цитирования Scopus, и 6 тезисов по материалам зарубежных конгрессов. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Личное участие автора в выполнении диссертационного исследования

Личное участие соискателя весьма значительно. Елиашевич С.О. осуществляла планирование и реализацию научной работы на всех этапах исследования, а именно разработку протокола исследования и базы данных, отбор пациентов, организацию и проведение инструментальных и лабораторных методов обследования. Самостоятельно выполнена большая часть работы по обработке и анализу материала. Подготовлены публикации и представлены материалы по теме диссертации в виде докладов на российских и зарубежных научных конгрессах.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Елиашевич С.О. на тему «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением», выполненная при научном руководстве д.м.н., профессора, академика РАН Драпкиной О.М., является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача медицины – определение значимости адипозопатии, модифицированных ЛНП и функциональной активности СК как перспективных звеньев патогенеза субклинического атеросклероза, что имеет важное значение для практической кардиологии.

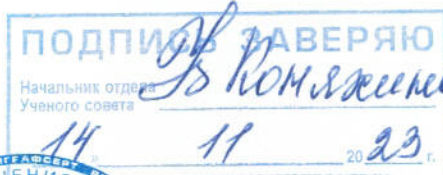
По своей актуальности, научной и практической новизне, достоверности полученных результатов, диссертация соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 в действующей редакции постановления Правительства РФ №415 от 18.03.2023г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Елиашевич С.О., заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Елиашевич С.О. заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 5 от «14» ноября 2023 г.

Заведующий кафедрой факультетской терапии №1
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.05. Кардиология),
профессор, член-корр. РАН

Фомин Виктор Викторович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))
Адрес: 119991, г.Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2
Тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: rektorat@sechenov.ru, сайт <http://www.sechenov.ru>

В диссертационный совет 21.1.039.02

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Елиашевич Софьи Олеговны на тему: «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением» по специальности 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Сокращенное наименование: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	РЕКТОР Глыбочко Петр Витальевич Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Бутнару Денис Викторович кандидат медицинских наук, доцент, 14.01.23 - Урология (медицинские науки) Проректор по научной и международной деятельности Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, специальность и должность сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Фомин Виктор Викторович доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН заведующий кафедрой факультетской терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не менее 5 публикаций)	1. Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С., Сабирова А. И., Умурзаков Ш. Э., Юсупов Ф.А., Маанаев Т. И., Гасанов К. А. Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2):5215

	<p>2. Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Сабирова А.И., Юсупов Ф.А., Маанаев Т.И. Маркеры воспаления, метаболизм липидов и функциональное состояние почек у больных молодого, среднего, пожилого и старческого возраста с высоким сердечно-сосудистым риском. Успехи геронтологии. 2022; 35(5):747-754</p> <p>3. Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Фомин В.В. Ожирение как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 63–67.</p> <p>4. И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, Н.А. Реджапова, З.Р. Райимжанов, А.И. Счастливленко. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при хронической болезни почек. Клиническая Нефрология 2020;2:43-51</p> <p>5. Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Оптимизация контроля артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением. Consilium Medicum. 2022. Т. 24. № 10. С. 671-680.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д.8, стр. 2
Телефон	(495) 609-14-00
e-mail	rectorat@staff.sechenov.ru
Web-сайт	https://www.sechenov.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной и международной деятельности

Д.В. Бутнару



07.09.23г.