

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России, профессор

Редько Андрей Николаевич

«23» 2018 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар) о научно-практической значимости диссертационной работы Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.04 – «Внутренние болезни».

### Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема метаболического синдрома (МС) продолжает привлекать внимание ученых и клиницистов, несмотря на появление в последнее время работ, ставящих под сомнение его существование в принципе. Тем не менее, проводятся исследования, в которых выявляются новые факторы риска

развития инсулинорезистентности – пускового патогенетического механизма всех последующих кардиометаболических нарушений. В частности, хронические нарушения естественного циркадианного ритма секреции мелатонина, возникающие в том числе и в ответ на характерное для современного человека использование искусственного освещения в темное время суток и связанные с этим нарушения цикла «сон-бодрствование», представляются значимым патогенетическим фактором формирования МС, одной из составляющих которого, как известно, является артериальная гипертензия (АГ).

Развитие научно-технического прогресса привело к пребыванию большей части человечества в условиях круглосуточной освещенности. Генетические и физиологические адаптационные возможности человеческого организма находятся в состоянии постоянного напряжения, что в итоге ведет к их срыву и вызывает формирование так называемых «болезней цивилизации». Измененный ритм суточной секреции мелатонина приводит к нарушению его взаимодействия с М1- и М2-рецепторами в жировой ткани и печени. Основной функцией эпифизарного гормона в этих органах является повышение чувствительности рецепторов к инсулину. Следовательно, нарушенное взаимодействие мелатонина и его рецепторов ведет к развитию инсулинорезистентности и далее к формированию абдоминального ожирения, АГ и нарушениям липидного и углеводного обмена.

В связи с этим большое практическое значение имеет изучение особенностей течения МС у лиц с нарушениями сна с целью поиска оптимальных подходов к терапии МС у данной категории пациентов.

Таким образом, изученная автором тема является актуальной и отличается высокой научной новизной и практической значимостью.

Диссертационная работа В.О. Смирновой выполнена на кафедре терапии и эндокринологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, входит в план НИР университета.

## **Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность сформулированных в диссертации научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследования было достаточное количество наблюдений (обследовано 293 пациента с МС и нарушениями сна, 30 человек в контрольной группе). Группы пациентов с МС однородны по ряду клинико-демографических параметров. Весь фактический материал представлен в таблицах и рисунках. Статистическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ, в частности Excel.

Основные положения диссертации отражены в автореферате и в 7 статьях, опубликованных в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на X Международном конгрессе ISSAM (Ереван, 2016), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016), конференции «День эндокринолога – Ожирение». Коморбидная патология в практике врача-эндокринолога» (Волгоград, 2016).

Таким образом, достаточный объем исследований и качественная обработка материала дают основание считать полученные результаты достоверными. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из результатов проведенных исследований и полностью им соответствуют.

## **Научная новизна, значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Научная новизна представленной работы заключается в получении результатов комплексной сравнительной оценки сосудистой жесткости,



функции эндотелия, параметров центральной гемодинамики и суточного профиля АД, сомнологического и адипокинового статуса, метаболических параметров, психоэмоционального состояния у пациентов с МС и нарушениями сна. Показано, что диссомния при МС ответственна за усугубление инсулинорезистентности, выраженности дислипидемии и хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарастание ригидности артериальной стенки, повышение систолического и пульсового АД в аорте, нарушение суточного профиля АД, что, в конечном итоге, и определяет поражение органов-мишеней при МС. Продемонстрировано, что диссомния при МС ухудшает качество жизни пациентов и повышает у них частоту психоэмоциональных расстройств в сравнении с общей популяцией.

Установлено, что добавление мелатонина к стандартной терапии МС пациентов, у которых выявлена диссомния, обеспечивает улучшение качества сна, нормализацию циркадного профиля колебаний уровня АД, улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки и функции эндотелия, снижение инсулинорезистентности и уровня провоспалительных адипоцитокинов, нормализации липидного спектра.

Показано, что при не достижении целевого уровня АД на фоне любой предшествующей антигипертензивной терапии, перевод пациентов с МС, АГ и нарушениями сна на комбинацию периндоприла с индапамидом клинически более оправдан, так как помимо положительного антигипертензивного эффекта, способствует эффективной нормализации суточного профиля АД. Назначение мелатонина пролонгированного высвобождения такой группе пациентов усиливает эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Полученные в исследовании Смирновой В.О. данные имеют большое практическое значение, так как дают возможность клиницистам использовать оптимальный подход к терапии у пациентов с МС и нарушениями сна в анамнезе. Важно, что предложенные схемы терапии являются

патогенетически обоснованными, а их эффективность и безопасность подтверждена достаточным количеством наблюдений.

Преимуществом работы является то, что помимо изучения влияния различных режимов терапии на течение заболевания, автор по результатам сравнительного анализа рекомендует наиболее эффективные схемы терапии с точки зрения влияния на патогенез МС. Предложен алгоритм терапии для этой категории пациентов.

Данные практические рекомендации могут найти широкое применение в работе терапевтов, врачей эндокринологов, неврологов, что связано с высокой распространенностью МС и диссомнии в популяции.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Рекомендовано использование практической части результатов исследования в клинической работе врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинического звена и терапевтических отделений стационаров.

Полученные результаты работы могут быть также внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней, факультетах последипломного образования для врачей, а также при обучении студентов и ординаторов.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом**

Диссертация изложена в традиционной форме на 234 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав, посвященных результатам собственного исследования, а также обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, библиографического списка. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 50 рисунками. Список литературы включает 30 отечественных и 349 зарубежных источников.

Во введении отражена актуальность проведенного исследования, цель, задачи исследования, его новизна, научная и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» приводятся результаты и анализ наиболее значимых исследований и работ по изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы» представлена клинико-демографическая характеристика 323 включенных в исследование пациентов. Подробно описаны методы лабораторного и инструментального обследования, изложены схемы терапии групп пациентов, указаны методики статистического анализа полученных данных. Используемые методики разнообразны, современны, число наблюдений достаточно.

В последующих главах подробно изложены результаты собственных наблюдений автора и их обсуждение. Подробно и четко представлены полученные результаты в группах, проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем терапии пациентов с МС и нарушениями сна, исходно достигших и не достигших целевых значений АД. Данные представлены в виде таблиц и графиков, что визуально улучшает восприятие работы.

В заключении автор подводит итог проделанной работы, расставляя акценты на основных выводах, полученных в диссертационном исследовании.

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 14.01.04. – «Внутренние болезни».

### **Замечания к диссертационной работе**

В диссертации имеются незначительные стилистические погрешности в виде опечаток, что не мешает восприятию материала. Данные замечания носят редакционный характер. Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы нет.



## Заключение

Диссертация Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Недогода Сергея Владимировича, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи терапии - разработки оптимальных путей медикаментозной коррекции компонентов метаболического синдрома у лиц с нарушениями сна.

Диссертационная работа Смирновой В.О. соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. за № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ изменениями от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748). Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Настоящий отзыв обсуждён и принят на заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г.Краснодар)

«23» октября 2018 г., протокол № 2

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
Федерального государственного медицинского  
образовательного учреждения «Кубанский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук,  
профессор

Скибицкий Виталий Викентьевич





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ 28/11 от «11» 10 2018 г.

на № 50-н от «11» сентября 2018 г.

В диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Федерация, 400131  
г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина» по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1, e-mail: [selikhova\\_ms@volgmed.ru](mailto:selikhova_ms@volgmed.ru))

|   |  |
|---|--|
| Полное и сокращенное название ведущей организации | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации<br>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России |
|---|--|



|   |  |
|---|--|
| <p>Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>   | <p>Алексеевко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор ректор</p>   |
| <p>Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание лица, утвердившего отзыв ведущей организации</p>   | <p>Редько Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе</p>  |
| <p>Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>   | <p>Скибицкий Виталий Викентьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии</p>   |
| <p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Скибицкий В.В., Гугова С.Р., Фендрикова А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с ранними нарушениями углеводного обмена // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 2. С. 127-134.</li> <li>2. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4. С. 61-64.</li> <li>3. Болотова Е.В., Комиссарова И.М. Частота выявления эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21. № 2-2. С. 96</li> <li>4. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Опольская С.В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших</li> </ol> |

ишемический инсульт // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 4. С. 56-66.

5. Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Лазарев К.Ю., Луконин И.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 2. С. 94-100.

6. Самородская Н.А., Елисеева Л.Н. Комплексная оценка нарушений механизмов регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии // Евразийское Научное Объединение 2018. Т. 2. № 6 (40). С. 83-85.

7. Ковалев Д.В., Скибицкий В.В., Курзанов А.Н., Пономарева А.И. Эффективность комбинированной с анксиолитиком антигипертензивной фармакотерапии у больных с артериальной гипертонией и тревожными расстройствами // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 4. С. 99-104.

8. Фендрикова А.В., Киселев А.А., Скибицкий В.В., Заболотских Т.Б. Эффективность хронофармакологического подхода в лечении пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа с учетом солечувствительности // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 82.

9. Аметов А.С., Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Картавенков С.А., Братчик А.В. Предиабет и впервые выявленный сахарный диабет типа 2: метаболические аспекты и гемостаз // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (20).

С. 37-50.

10. Скибицкий В.В., Киселёв А.А., Фендрикова А.В., Веселенко М.И. Влияние хронофармакотерапии на показатели центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки у солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 5. С. 53b-54a.

11. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Эффективность влияния метформина и моксонидина в составе комбинированной антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с предиабетом и артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 5. С. 24a-24b

12. Самородская И.В., Болотова Е.В. Бойцов С.А. «Парадокс ожирения» и сердечно-сосудистая смертность // Кардиология. 2015. Т. 55. №9 С. 31-36.

13. Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей фармакотерапии // Артериальная гипертензия. – 2016. - № 5. – С. 505-518.

14. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Кардиология. 2016. №10, С. 35-40

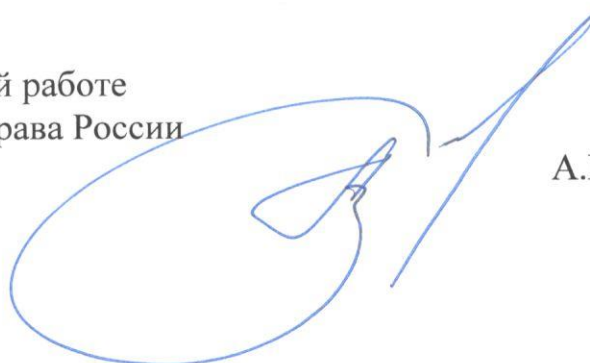


|  |  |
|--|--|
|  | 15. Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертонией и депрессивными расстройствами // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №4. – С. 76-82. |
|--|--|

|          |  |
|----------|--|
| Индекс   | 350063   |
| Объект   | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации |
| Город    | Краснодар  |
| Улица    | Седина   |
| Дом      | 4  |
| Телефон  | +7(861) 268 36 84  |
| e-mail   | <a href="mailto:corpus@ksma.ru">corpus@ksma.ru</a>   |
| Web-сайт | <a href="http://www.ksma.ru">http://www.ksma.ru</a>  |

Ведущая организация подтверждает, что Смирнова В.О. 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 научно-исследовательской работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



А.Н. Редько



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4 тел.(861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ 84/м от «11» 10 2018 г.

На № 50-н от «11» сентября 2018 г.

В диссертационный совет Д 208.008.10  
при Федеральном государственном бюджетном  
образовательном учреждении высшего образо-  
вания «Волгоградский государственный меди-  
цинский университет» Министерства здраво-  
охранения Российской Федерации

Российская Федерация, 400131 г. Волгоград  
пл. Павших борцов, 1

Согласие выступить в качестве ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации согласен выступить в качестве ведущей организации по диссертации Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина» по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Приложения:

1. Сведения о ведущей организации
2. Список публикаций работников ведущей организации по теме диссертации Смирновой В.О. за последние 5 лет

Проректор  
по научно-исследовательской работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



А.Н.Редько

В.В.Скибицкий  
8(918)1369429