

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Стаценко Михаила Евгеньевича на диссертационную работу Васильева Владимира Юрьевича на тему «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией, представленную в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы исследования

По современным оценкам, во всем мире артериальной гипертонией страдают около 32,3% населения, причем наблюдается тенденция к дальнейшему росту заболеваемости. Более того, ежегодно до 9,4 миллионов пациентов умирают от осложнений заболевания; риск смерти среди жителей Российской Федерации, страдающих артериальной гипертонией, выше в 2,2 раза в сравнении с лицами без данной патологии.

Несмотря на наличие в арсенале современного клинициста большого количества препаратов с доказанной антигипертензивной эффективностью, должного контроля артериального давления в России достигает менее 50% пациентов. Одной из причин недостаточной эффективности лечения считается назначение терапии без учета индивидуальных особенностей пациента.

Гетерогенность реакций на избыточное потребление поваренной соли известна давно, еще в середине 80-х годов XX века была выделена группа солечувствительных пациентов, реагирующих значительным повышением артериального давления в ответ на избыточное поступление в организм поваренной соли. В дальнейшем был накоплен обширный материал, демонстрирующий сравнительно более тяжелое течение заболевания, раннее

повреждение «органов мишеней» у данной категории больных, что отрицательным образом влияет на сердечно-сосудистый континуум. Несмотря на наличие достаточно многочисленных литературных источников о патофизиологии солечувствительности, в современной литературе имеется незначительное количество исследований, посвященных антигипертензивной терапии у данной категории пациентов.

В представленной диссертационной работе автор проанализировал антигипертензивную и органопротективную эффективность активно используемых в реальной клинической практике ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл) и антагониста медленных кальциевых каналов (амлодипин) в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией. С целью индивидуализации проводимого лечения у пациентов был применен метод хронофармакотерапии, основанный на назначении одного или нескольких антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном. Необходимо отметить, что актуальности данной диссертационной работе добавляет неоднозначность результатов, полученных в крупных исследовательских работах, посвященных хронофармакотерапии, а также отсутствие данных о применении методики пробы на солечувствительность у пациентов с разной солечувствительностью.

### **Оценка содержания диссертации**

Работа написана хорошим литературным языком, изложена на 190 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, содержащего 92 отечественных и 201 зарубежный источник. Исследовательская работа проиллюстрирована 36 таблицами и 39 рисунками. Научные положения, выносимые на защиту, логично сформулированы и отражают суть представленной работы. Объем использованной выборки является достаточным для получения статистически значимых результатов.

Во введении продемонстрирована актуальность работы, на основании чего сформулированы цель и задачи исследования. Новизна и практическая значимость являются убедительными и возражений не вызывают.

*Первая глава.* В первой главе, обзор литературы, подробно описана медико-социальная роль артериальной гипертонии, дано определение и продемонстрирована клиническая значимость феномена солечувствительности, показаны основные результаты исследований, посвященные использованию хронофармакотерапии в лечении артериальной гипертонии.

*Вторая глава* посвящена описанию материалов и методов исследования. При помощи текстового и графического материала наглядно представлены критерии включения и невключения, а также дизайн исследования. Автор выделил две группы пациентов в зависимости от солечувствительности, описал методику пробы на солечувствительность, в дальнейшем каждая группа была методом случайных чисел разделена на три подгруппы в зависимости от назначенной схемы антигипертензивной терапии.

*Третья глава.* В третьей главе представлены исходные показатели периферического и центрального аортального давления, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации в зависимости от солечувствительности. Обращает на себя внимание отсутствие значимых различий показателей периферического и центрального артериального давления у пациентов с разной солечувствительностью на фоне ограничения потребления поваренной соли. Данное наблюдение не только подтверждает важную роль избыточного потребления поваренной соли в формировании профиля солечувствительности, но и показывает значение гипонатриевой диеты при лечении солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией. Разделение пациентов на солечувствительных и солерезистентных по результатам анализа динамики артериального давления после водно-солевой нагрузки в ночное время обладает новизной и позволило соискателю сформировать уязвимую группу пациентов, с наиболее высокими показателями периферического артериального давления, его суточного

профиля, центрального аортального давления, артериальной жесткости, значимыми патологическими изменениями со стороны «органов-мишеней».

Глава проиллюстрирована значительным количеством таблиц и рисунков. В конце третьей главы, на основании источников литературы и собственных результатов исследования, автором предложены наглядные схемы, демонстрирующие основные клинические характеристики солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией.

*Четвертая глава* посвящена влиянию различных хронофармакотерапевтических схем антигипертензивной терапии на показатели периферического и центрального аортального давления у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией. В подразделах 4.1, 4.2, 4.3 продемонстрирована антигипертензивная эффективность различных хронофармакотерапевтических схем путем сопоставления исходных показателей периферического и центрального артериального давления, а также полученных после 24 недель лечения. В подразделах 4.4 и 4.5 сопоставляется динамика изученных показателей в зависимости от выбранной схемы лечения. Обращает на себя внимание неравномерность снижения артериального давления в зависимости от времени приема препаратов. Так, при сопоставимой динамике среднесуточного артериального давления, в случае приема периндоприла и амлодипина в утренние часы, в первую очередь снижалось дневное артериальное давление с минимальной динамикой во время ночного сна, в то время как при приеме периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном, артериальное давление снижалось более равномерно, что нашло отражение в улучшении суточного профиля артериального давления. Снижение артериальной жесткости практически не зависело от времени приема препаратов, что, по-видимому, связано с класс-эффектом периндоприла и амлодипина, а не их хронотерапевтическим действием.

*Пятая глава* посвящена влиянию изученных схем антигипертензивной терапии на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и

скорость клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью. Подразделы 5.1-5.3 посвящены оценке влияния хронофармакотерапевтических схем лечения на показатели ремоделирования миокарда левого желудочка, подраздел 5.4 – сопоставлению эффективности изученных схем антигипертензивной терапии между собой, подраздел 5.5 – влиянию хронофармакотерапии на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью. Все подразделы проиллюстрированы схемами и таблицами, что облегчает восприятие изложенного материала.

*Шестая глава* посвящена обсуждению полученных в диссертационной работе результатов. Автором исследования были проанализированы исходные изменения показателей периферического и центрального артериального давления, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния левого желудочка и экскреторной функции почек у солечувствительных пациентов с точки зрения «механистической» концепции «прессорного диуреза» и «прессорного натрийуреза» по А.С. Guyton, а также современных концепций солечувствительности, включающих генетические факторы, эндотелиальную дисфункцию, гиперактивацию медиаторов воспаления. По результатам 24 недель лечения, у солечувствительных пациентов, на фоне приема периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном, основные изученные показатели носили сопоставимый характер, что позволило автору исследования предположить их значимую, но приблизительно одинаковую хронофармакотерапевтическую эффективность.

В разделе заключение приведено краткое резюме представленной работы, кратко изложены основные полученные в исследовании результаты.

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

Автором работы получены новые данные о показателях периферического, центрального артериального давления у солечувствительных и солерезистентных пациентов как на фоне ограничения потребления поваренной соли, так и его избыточного поступления в организм. Кроме этого, продемонстрированы различия суточных профилей

артериального давления, артериальной жесткости, анатомо-функциональном состоянии миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек в зависимости от солечувствительности. В дальнейшем был проведен анализ динамики вышеперечисленных показателей у солечувствительных и солерезистентных пациентов, в зависимости от использования в течение 24 недель различных хронофармакотерапевтических схем.

Выводы следуют из научных положений, содержат ответы на поставленные в диссертационной работе вопросы. Практические рекомендации в первую очередь ориентированы на оказание помощи пациентам на амбулаторно-поликлиническом этапе, чему способствуют представленные наглядные таблицы определения солечувствительности без проведения ресурсоемкой пробы с водно-солевой нагрузкой.

Диссертационная работа Васильева В.Ю. выполнена в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинской декларации, одобрена локальным комитетом по этике научных исследований и соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология.

#### **Достоверность и новизна научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов исследования подтверждается широкой выборкой пациентов (192 участника), а также использованием современных методов статистической обработки материала.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором выполнено сопоставление исходных параметров периферического и центрального аортального давления, артериальной жесткости, параметров ремоделирования миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью. Также в результате анализа динамики артериального давления в ночное время после водно-солевой нагрузки, была описана группа солечувствительных пациентов с наиболее выраженными неблагоприятными изменениями изученных

параметров и требующих тщательного динамического наблюдения и применения более «агрессивных» схем антигипертензивной терапии.

На фоне 24 недель хронофармакотерапии автором выявлена ее неодинаковая антигипертензивная и органопротективная эффективность в зависимости от солечувствительности пациентов: у солечувствительных больных наилучшие результаты были продемонстрированы в случае назначения одного из изученных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном, в то время как в солерезистентной группе значимого влияния времени приема лекарственных средств на эффективность лечения выявлено не было.

Результаты исследования были опубликованы в сборниках материалов всероссийских, международных и региональных конференций, а также журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Полученные результаты соответствуют поставленным задачам и демонстрируют дополнительные возможности повышения эффективности лечения в случае учета индивидуальных особенностей пациента как на этапе стартовой антигипертензивной терапии, так и ее коррекции.

#### **Дискуссионные положения и замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности и опечатки, отмечается некоторая перегруженность списка литературы, при этом указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической

значимости проведенного исследования, однако возник ряд вопросов по тематике диссертационного исследования.

Вопрос 1: в дизайне исследования были сформированы подгруппы, участники которых принимали периндоприл и амлодипин в утренние часы, либо один из препаратов утром, а другой перед сном. Почему не была сформирована группа, где оба препарата принимались в вечернее время?

Вопрос 2: в третьей главе диссертационной работы были представлены сопоставимые показатели периферического и центрального давления у солечувствительных и солерезистентных пациентов на фоне ограничения поступления в организм поваренной соли. Возможно, вместо ресурсоемкого определения солечувствительности, достаточно соблюдения всеми пациентами с артериальной гипертонией рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения нормы потребления поваренной соли – не более 5 г/сутки?

Вопрос 3: в данной исследовательской работе показатели периферического и центрального аортального давления на начальном этапе изучались как на фоне ограничения поваренной соли, так и после водно-солевой нагрузки. Почему показатели артериальной жесткости оценивались только на фоне ограничения поваренной соли и не продемонстрирована их динамика после пробы на солечувствительность?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,  
установленным Положением о присуждении ученых степеней**


Диссертационная работа Васильева Владимира Юрьевича «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Скибицкого Виталия Викентьевича, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) является завершенным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится новое решение



важной научной задачи по оптимизации антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявленным к кандидатским диссертациям, а ее автор, Васильев Владимир Юрьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология (медицинские науки).

заведующий кафедрой внутренних болезней  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  Стаценко Михаил Евгеньевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стаценко М.Е. заверяю:  
Ученый секретарь

федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Кандидат медицинских наук, доцент  Емельянова Ольга Сергеевна

3.10.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес организации, где работает официальный оппонент: 400066, Россия,  
г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. [post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru); сайт:  
<https://www.volgmed.ru>; т. +7(8442)385005.

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Васильева Владимира Юрьевича на тему «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(350063 г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: [coprus@ksma.kubannet.ru](mailto:coprus@ksma.kubannet.ru);  
адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников)	Учёное звание
1	2	3	4	5	6
1	Стаценко Михаил Евгеньевич	1960 г.р., Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Волгоград, заведующий кафедрой внутренних болезней	Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)	Профессор

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет:

а) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ).  
(Указать выходные данные)

1. Стаценко, М.Е. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль легтина и адипонектина / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №1. – С. 7-11.
2. Стаценко, М.Е. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Нефрология. – 2019. – Т.23, №3. – С. 42-48.
3. Стаценко, М.Е. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова, М.И. Туровец // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10, №4. – С. 296-304.
4. Стаценко, М.Е. Патологический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №4. – С. 27-34.
5. Стаценко, М.Е. Гепатокардиальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: Фокус на ремоделирование сердца. / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова, М.И. Туровец // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25, №4. – С. 61-68.
6. Стаценко, М.Е. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, №1. – С. 61-67.

б) Общее число ссылок на публикации в РИНЦ

12438

Стаценко Михаил Евгеньевич заведующий кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Стаценко Михаил Евгеньевич доктор медицинских наук, профессор

Сведения верны:

Проректор по научной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет». Министерство здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Учёный секретарь Учёного совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент

03.10.2024



печать