

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дмитриева Анатолия Николаевича на диссертационную работу Аникиной Натальи Вадимовны «Клинико-лабораторная характеристика различных форм ожирения женщин с оценкой эффективности комплексного терапевтического лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **1. Актуальность проблемы и темы исследования.**

Ожирение – одна из основных медицинских проблем большинства стран мира, включая Россию. Динамика его распространенности в последние два десятилетия среди лиц работоспособного возраста и детей (по данным ВОЗ, в 2-10 раз), высокий риск развития висцеральных поражений у тучных, данные L. Sjöström, ещё в 1995 году показавшего, что число пропущенных по болезни рабочих дней больными с ожирением выше в 1,4 - 4,4 раза, преждевременная нетрудоспособность выше в 1,5-2,8 раза, а стоимость расходов от общих непрямых затрат по заболеваемости в связи с ожирением составляет от 7% в Швеции до 8-10% в Европе и США, наличие множества «белых пятен» в представлении о механизмах развития и клинических проявлениях большого числа полигенно наследуемых его вариантов, отсутствие эффективных методов лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, а также доказательств необходимости терапии «метаболически здорового» ожирения, убеждают в актуальности избранной автором темы диссертационного исследования.

Наталья Вадимовна предприняла попытку установить особенности клиники, метаболической активности жировой ткани, гуморального гомеостаза, прогностическую значимость нарушений последних для здоровья женщин с «метаболически здоровым» ожирением и доказать необходимость его лечения уже на доклинической стадии заболевания. Поскольку большинство пациенток по возрасту и роду деятельности относились к работающему населению, данная диссертационная работа ориентирована на реализацию определённой части государственных программ «Охрана и укрепление здоровья здоровых» и «Сохранение здоровья работающего населения России». И в этом также усматривается актуальность выбранной Н.В. Аникиной темы.

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

Решить вопросы, связанные с оценкой здоровья человека весьма сложно, поскольку присутствует немало привходящих факторов, влияющих на эти показатели, в том числе и на производственную деятельность индивида. Оценить состояние здоровья женщин, повседневная деятельность которых зависит от циклических изменений уровня сексстероидов, протекает в условиях стрессовых ситуаций (ожирение – это также один из стрессоров), сложно вдвойне, поскольку как психоэмоциональные перегрузки, так и измененная гормональная активность жировой ткани, ведут к изменению показателей гомеостаза. Вычленив влияние каждой составляющей и прогностическую их значимость – дело не легкое, но автор, в меру своих сил и возможностей, справилась, и весьма успешно, с поставленными задачами. Наблюдая за 70 (56) женщинами 18-53 лет с использованием комплекса клинко-лабораторных исследований, Н.В. Аникина получила данные, позволившие сформулировать и обосновать следующие положения:

1. Метаболическая активность жировой ткани не зависит от обменных нарушений у женщин с ожирением.

2. Содержание серотонина в сыворотке крови у лиц с ожирением повышено и ассоциировано с клиническими, гормональными и психоэмоциональными показателями.

3. Метаболический фенотип ожирения определяет эффективность комплексного лечения с применением сибутрамина у женщин.

Эти положения подтверждены материалами исследования, изложенными в главах 3 и 4.

### **3. Достоверность и повизна полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций.**

Диссертация Н.В. Аникиной является самостоятельным законченным проспективным научным исследованием, выполненным на достаточном по объёму клиническом материале с оценкой исходных клинко-лабораторных параметров женщин с «метаболически здоровым» и «осложненным» ожирением (группа сравнения) и их динамики на фоне 6-месячной комплексной терапии с использованием сибутрамина.

Продуманный дизайн работы, чётко сформулированные цель и задачи исследования, использование адекватных задачам методов позволили автору успешно выполнить работу и получить убедительные результаты, подтвер-

ждённые адекватной математической их обработкой.

К наиболее значимым следует отнести:

1. Доказательство того, что женщины с «метаболически здоровым» ожирением имеют равный с «метаболически осложнённым» ожирением кардиоваскулярный риск, а снижение исходной массы тела первых на >10% приводит к уменьшению риска кардиоваскулярных событий;

2. Доказательство того, что уровень серотонина в сыворотке крови не коррелирует с клиническими проявлениями депрессии и не лимитирует показаний к назначению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина женщинам с «метаболически здоровым ожирением»;

3. Доказательство наибольшего снижения риска кардиоваскулярных событий под влиянием комплексной терапии с использованием селективного ингибитора обратного захвата серотонина (сIBUTРАМИН) в комбинации с микрокристаллической целлюлозой (Редуксин®) у женщин с «метаболически здоровым ожирением».

4. Доказательство того, что глотеофеморальный тип ожирения не столь «безобиден», как ранее считалось, в плане кардиоваскулярного риска.

5. Предположение о возможности «серотонинрезистентности».

6. Подтверждение значения определения эндотелина-1, адипонектина и отношения лептин/адипонектин как маркёров атеросклероза и риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также роли субклинической и клинически выраженной тревоги/депрессии в развитии сердечно-сосудистых событий у женщин с ожирением.

7. Доказательство позитивного влияния комплексной терапии ожирения (с использованием сIBUTРАМИНА) на редукцию массы тела женщин с «метаболически здоровым» ожирением, их психоэмоциональный статус, уровень серотонина (медиатора действия лептина), грелина, эндотелина-1, адипонектина и отношения лептин/адипонектин.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается репрезентативностью наблюдений, современными методами обследования и корректной статистической обработкой полученного материала.

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

Научная ценность диссертации Н.В. Аникиной заключается в ориги-

нальности постановки исследования, доказательстве прогнозируемого «нездоровья» у женщин с «метаболически здоровым» ожирением и востребованности полученных результатов, отличающихся новизной и практической значимостью.

Полученные результаты вносят существенный вклад в реализацию Программы «Сохранение здоровья работающего населения России» и могут быть оформлены в виде методических рекомендаций по редукции массы тела и коррекции гуморального гомеостаза при ожирении, ориентированных на врачей-терапевтов и эндокринологов.

#### **5. Содержание диссертации, её завершённость, подтверждение публикаций в научной печати.**

Диссертация Н.В. Аникиной скомпонована традиционно и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 219 источников (122 отечественных и 97 – иностранных).

Во введении убедительно обоснована актуальность изучаемой проблемы, теоретическая и практическая значимость работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, а также вытекающие из полученных результатов научная новизна и практическая значимость работы.

1-ая глава посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме, в котором автор выступает как аналитик, хорошо знающий проблему. Под критическим углом зрения Н.В. Аникиной рассматриваются вопросы, связанные с представлением о механизмах развития ожирения, прогностической значимости для здоровья «метаболически здоровой» его формы и лечебной тактики. В итоге автор акцентирует внимание на проблемах, требующих углубленного изучения.

Глава 2 состоит из сведений об объёме материала, подлежащего исследованию, дизайна работы, перечня методик оценки липидного спектра сыворотки крови, гуморального гомеостаза и психо-эмоционального статуса пациенток. В этой же главе приводятся сведения об исходном состоянии изучаемых параметров у женщин с «осложненным» и «метаболически нейтральным» ожирением. Весьма подробно излагается суть лечебных технологий (немедикаментозные - в «Школе больного с избыточной массой тела», фармакотерапевтические с использованием сибутрамина и, по показаниям (при вторич-

ном ожирении), - левотироксина). Завершается глава кратким описанием методов статистической обработки полученных данных.

В Главе 3 представлены клинические, гормональные и поведенческие характеристики обследованных, из которых следует, что в каждом втором случае «метаболически здоровое» ожирение ассоциировалось с эмоциогенным пищевым поведением, было связано с тревожно-депрессивными расстройствами, гиперсеротонинемией, высоким уровнем лептина и грелина, а «осложненное» - с экстернальным типом, практически не отличавшееся параметрами гуморального гомеостаза от «метаболически здорового».

Глава 4 посвящена изучению влияния комплексной терапии с применением сибутрамина на клинические, метаболические и психоэмоциональные характеристики женщин с ожирением, результаты которых позволили автору сделать выводы о более значимой положительной их динамике, а также маркеров кардиоваскулярного риска, в группе женщин с «метаболически здоровым» ожирением. Обращено внимание, что целевым значением редукции массы тела у последних следует считать более 10% исходного её уровня.

Заключение написано четко, грамотно, лаконично.

Выводы полностью соответствуют задачам, поддерживают основную идею работы Н.В. Аникиной и всецело отражают содержание диссертации, которой присуща внутренняя целостность и законченность.

Из полученных данных и выводов логически вытекают важные для здравоохранения практические рекомендации.

Автором опубликовано 12 статей по теме исследования, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы и в достаточной мере отражает полученные результаты исследования.

Принципиальных замечаний по оппонируемой работе нет. Однако есть отдельные замечания технического характера.

Подчёркивая эрудицию автора в изучаемой проблеме и его знания в области внутренних болезней, отмечая добросовестность в сборе, обработке и осмыслении материала, не умаляя достоинств этой многоплановой работы, полагаю возможным задать автору несколько вопросов, возникших при прочтении работы:

1. Не считаете ли Вы, что при формировании дизайна исследования

было бы желательным теоретически обосновать предпочтительность выбранных Вами дефиниций МЗО (из более чем 30 ныне существующих), что могло бы, при подтверждении полученными результатами, послужить основой для собственной концепции?

2. Насколько корректно отнесение ожирения у обследованных Вами женщин к глутеоморальному при значениях окружности талии более 100 см. (в том числе с «осложненной» его формой, которая, по совокупности признаков, может трактоваться как метаболический синдром)?

3. Поскольку среди обследованных Вами пациенток были женщины позднего репродуктивного, пременопаузального и раннего менопаузального периодов возраста, не считаете ли Вы, что было желательным исследование у них уровня секстероидов (как известно, дисбаланс последних может быть причиной повышенной тревоги и депрессии) для повышения объективности и доказательности результатов Вашего исследования?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

#### **6. Оценка содержания и оформления диссертации и мнение о научной работе соискателя в целом.**

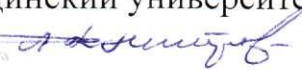
Работа Емельянова В.В. является самостоятельным, добросовестно выполненным исследованием. Принципиальных замечаний нет. Автор показал себя вдумчивым исполнителем, аналитиком, склонным к синтезу полученных результатов и принятию оригинальных решений.

Выбранное направление заслуживает дальнейшего развития, а полученные результаты - широкого внедрения.


#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Аникиной Натальи Вадимовны «Клинико-лабораторная характеристика различных форм ожирения женщин с оценкой эффективности комплексного терапевтического лечения», выполненная под научным руководством профессора Смирновой Елены Николаевны, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача оценки эффективности комплексной терапии с применением сибутрамина для снижения массы тела на клинические, лабораторные и психоэмоциональные характеристики женщин с различными формами ожирения. По актуальности решаемой научной задачи, объему представленного

материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и степени их практической значимости, диссертационная работа Аникиной Натальи Вадимовны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к кандидатским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры факультетской терапии  
и эндокринологи ГБОУ ВПО «Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России  Дмитриев Анатолий Николаевич

Подпись д.м.н., профессора А.Н.Дмитриева  
заверяю

Начальник УК ГБОУ ВПО «Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России  Петренюк Владимир Дмитриевич

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, дом 3.

Тел.: 8(343) 214-86-52

Факс: 8(343) 371-00-64

e-mail: usma@usma.ru

*18.05.2016г.*