

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, Кушнарченко Натальи Николаевны на диссертационную работу Шулькиной Софьи Григорьевны «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия», представляемую на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационной работы.

В настоящее время повсеместно регистрируется прогрессирующий рост числа лиц с ожирением, достигший масштаба пандемии (WHO, 2018). По приблизительным оценкам, избыточную массу тела имеют от 50 до 70% взрослого населения. Ожирение является общепризнанным фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний, которые приводят к инвалидизации и преждевременной смертности населения. Повышение массы тела ассоциировано с метаболическими нарушениями, которые связаны с высоким сердечно-сосудистым риском. В последнее время в научной литературе широко обсуждаются различные фенотипы ожирения – «метаболически здоровое» и «осложненное» ожирение. Подобное разделение нозологии требует дифференцированного подхода к диагностике, лечению и предупреждению рецидивов заболевания.

Ожирение является фактором риска развития хронической болезни почек, известно, что увеличение компонентов метаболического синдрома сопряжено с нарастанием почечной дисфункции, а сочетание с артериальной гипертензией в разы увеличивает риск развития ренального повреждения. Длительное время единственным проявлением поражения почек при артериальной гипертензии считали прогрессирующий глобальный нефросклероз, начинающийся со структур почечного клубочка. В последнее время большое внимание уделяется тубуло-интерстициальному аппарату, который вовлекается в патологический процесс раньше клубочка, что свидетельствует о том, что сохраненная клубочковая структура не всегда подразумевает нормальное функционирование нефрона. Абдоминальное

ожирение способствует формированию необратимого снижения функции почек: рост индекса массы тела на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации в 1,2 раза. В работах последних лет установлена роль лептина в инициации пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофии клубочка, увеличении продукции коллагена IV типа мезангиальными клетками, процессах фиброгенеза в почечной ткани. Таким образом, изучение доклинического ренального повреждения у больных с ожирением и артериальной гипертензией, с изучением взаимосвязи адипоцитокиновой активности и эндотелиальной дисфункции с параметрами клубочкового и канальцевого повреждения является актуальным и своевременным.

В настоящее время существенную роль в патогенезе многофакторных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз отдают генетическому полиморфизму. Существует много работ по изучению полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой систем, эндотелиальной дисфункции. Кроме того, большое внимание в настоящее время уделяется изучению кандидатных генов цитокинов, молекул фиброза. Однако накопленные данные разрозненны и противоречивы, часто не могут дать целостного представления о роли наследственности в развитии и прогрессировании метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. Изучение полиморфизма генов регуляторных молекул воспаления, фиброза, рецепторного аппарата в сочетании с изучением самих факторов у пациентов с разными фенотипами ожирения позволит оценить вклад наследственности в развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, процессы фиброгенеза. Кроме того, изучение геномной последовательности в формировании предрасположенности к мультифакторным заболеваниям человека может помочь в достижении сформулированной в последние десятилетия одной из целей лечения – его персонализации.

В этой связи проведенное С.Г. Шулькиной комплексное исследование представляет несомненный интерес, как в теоретическом, так и в

практическом плане, во многом определяя решение очень сложных и насущных прикладных задач.

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

Обоснованность полученных в ходе исследования материалов несомненна. На основании глубокого понимания проблемы С.Г. Шулькиной сформулирована цель исследования – определение роли гормонально-метаболических и генетических факторов в формировании фенотипа ожирения, их связь с развитием доклинической ренальной дисфункции и оценка эффективности комплексной терапии в динамике.

Диссертационная работа выполнена на достаточном числе наблюдений – обследовано 300 больных, из которых, согласно критериям включения, были выбраны 170 пациентов, из них 90 пациентов с осложненным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, 50 – с метаболически здоровым ожирением, 30 больных с артериальной гипертензией без ожирения, 100 практически здоровых лиц, 166 пациентов обследовано в динамике после лечения. Материалы, использованные в работе адекватны, своевременны и отражают внутреннюю логику работы. Результаты работы убедительны, статистически значимы и четко документированы.

Наименование темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание выполненной диссертационной работы и согласуются с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из материалов исследования, демонстрируют достижение автором поставленной цели.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается как объемом исследований, так и их уровнем,

обеспеченным широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

Автором впервые сопоставлен широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих больных различными фенотипами ожирения и АГ без ожирения с особенностями клинического течения и прогнозом. Обозначены варианты поражения почек у больных ожирением и АГ с дифференциацией по клубочковому и канальцевому механизму.

Определено значение инсулинорезистентности, лептинрезистентности, факторов воспаления и фиброгенеза в развитие дисфункции нефрона. Уточнен вклад эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в прогрессирование нефропатии. Впервые изучен полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов, как фактор риска развития и прогрессирования нефропатии с учетом варианта ожирения, а также у больных артериальной гипертензией без ожирения. При этом диссертант выделяет отличия, характерные для каждой из изучаемых нозологий.

Безусловным достоинством диссертации является объединение полученных данных с разработкой стройной концепции развития и прогрессирования ренальной дисфункции с учетом вклада воспаления, метаболических и гормональных факторов на фоне различных вариантов ожирения. Следует отметить, что выполнено проспективное наблюдение за пациентами с динамической оценкой показателей после проведенного комплексного лечения.

Несомненная научная новизна подтверждается поддержкой диссертационной работы работы ГРАНТаами РФФИ 10-04-96103-р_урал_а, РФФИ 14-15-00809, получением патента на изобретение.

Оценка практической значимости

В работе предложен комплекс методов для дифференцированной оценки состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек у больных с

ожирением и АГ. Выявленные изменения метаболических, воспалительных, гормональных показателей обосновывают возможность их включения в программу обследования и мониторинга больных с целью повышения эффективности терапии. Проспективно проведена комплексная оценка динамики функционального состояния эндотелия, маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции на фоне терапии ингибитором АПФ - лизиноприлом. Предлагаемая автором методика исследования композитного состава тела больным ожирением проста, доступна, легко воспроизводима, не требует больших денежных затрат, при этом позволяет прогностически определять успешность снижения веса. Кроме того, построение модели прогноза дополнено рассчитанными пороговыми значениями лабораторных маркеров. Определение вариантов полиморфизма генов IL6, TNF α , VEGF, ADRB1 и ADRB2 может рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска развития ожирения.

Полученные результаты научного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 290 наименования работ, в том числе 123 отечественных и 167 – зарубежных авторов. Объем диссертации достаточный.

Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. Дальнейшее изложение фактического материала выполнено стройно и последовательно в соответствии с этими формулировками.

Обзор научной литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Глава состоит из пяти разделов, каждый из которых

представляет имеющиеся в мировой и российской литературе сведения по основным направлениям исследования диссертанта.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн работы оптимален для решения обозначенных проблем. Объем наблюдений достаточен – 170 человек, с предварительным расчетом выборки для достижения заложенной мощности исследования. Описанные клинические и лабораторно-инструментальные методы, а также способы статистической обработки являются вполне современными и адекватными поставленным задачам.

Главы, посвященные изложению и обсуждению полученных автором собственных данных, написаны хорошим литературным языком, текстовый материал уместно дополняют графики и таблицы, содержащие статистически обработанные количественные характеристики регистрируемых процессов.

Особого внимания заслуживает раздел, посвященный разработке математического модуля с использованием метода множественной регрессии для оценки прогнозирования трансформации метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип со сниженной функцией почек. Автор предстает грамотным исследователем, удачно объединяет изучаемые характеристики. Статистические расчеты математически обосновывают выявленные изменения, демонстрируют прогностическую ценность предлагаемых параметров.

Глава, в которой описана динамика изучаемых показателей в течение 6 месяцев с учетом приема лизиноприла, представляет самостоятельный фундаментальный и прикладной интерес. Полученные автором данные убедительно демонстрируют позитивное влияние представителя этого класса лекарственных препаратов. Автор впервые научно обосновывает границы благоприятного снижения веса и демонстрирует нарастание показателей канальцевой дисфункции при потере более 15% от исходной массы тела.

Помимо промежуточных резюме в каждой главе собственных исследований, в «Обсуждении» автор подводит итог и обобщает полученные результаты. Формулировки выводов в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям соответствующего государственного стандарта.

Автором опубликовано 36 научных работ, в том числе 19 – в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертационных исследований, 9- в журналах индексируемых в Scopus, 1- в системе WoS, Pub Med.

В целом оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет. Ряд несущественных замечаний не снижает общую высокую оценку работы.

В качестве дискуссии хотелось бы задать автору ряд вопросов:

1. В дизайне Вашего исследования была выделена группа пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией без ожирения? В чем заключается научная новизна в отношении данной категории пациентов по завершению диссертационной работы?

2. В ходе исследования установлено, что у женщин показатели лептина и лептинорезистентности превышали таковые у мужчин. Не выявлено гендерных различий уровня резистина и адипонектина в группах. Установлено, что прогностическую роль в развитии осложненного ожирения имеет пороговое значение уровня резистина (более 3,4 нг/мл). Существуют ли особенности перехода метаболически здорового ожирения в метаболически осложненное ожирение у мужчин и женщин?

3. Как объяснить иммуно-воспалительные нарушения, нарушения канальцевой и эндотелиальной дисфункции в когорте пациентов с метаболически здоровым ожирением.

Заключение

Диссертационная работа Шулькиной Софьи Григорьевны «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия» является законченным, самостоятельным исследованием, в котором решена актуальная проблема

внутренних болезней – выявление особенностей формирования фенотипа ожирения, учетом развития доклинической ренальной дисфункции и оценкой эффективности терапевтического вмешательства.

По актуальности решаемой научной задачи, объему представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и степени их практической значимости, диссертационная работа Шулькиной Софьи Григорьевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к докторским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04- внутренние болезни.

Официальный оппонент

**доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой внутренних болезней
педиатрического и стоматологического факультетов
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия»**

Минздрава России

Н.Н. Кушнаренко **Кушнаренко Наталья Николаевна**

Подпись д.м.н. доцента Кушнаренко Н.Н. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «ЧГМА»
Минздрава России
к.б.н., доцент

Н.Н. Коцюржинская **Н.Н. Коцюржинская**

12 сентября 2018г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

672000 г.Чита, ул.Горького, 39А.

Телефон: +7 (3022) 35-43-24

Электронная почта: pochta@chitgma.ru