

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология, медицинские науки), профессора, профессора кафедры факультетской терапии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет) Кисляк Оксаны Андреевны на диссертационную работу Васильченко Марии Кирилловны «Клинико-генетические особенности пациентов с эктопическим ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертационной работы М.К. Васильченко обусловлена высокой распространенностью в мире и в нашей стране разнообразных метаболических нарушений: ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и т.д. Распространенность ожирения достигла эпидемических показателей, причем вариант ожирения в виде висцерального ожирения является наиболее важным фактором неблагоприятного прогноза и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современные методы исследования продемонстрировали накопление избыточной эктопической жировой ткани, что, с одной стороны, коррелировало с общими характеристиками ожирения, а с другой стороны являлось самостоятельным фактором «метаболического нездоровья». В связи с этим в настоящее время активно обсуждается неблагоприятное влияние на СС риск не только собственно ожирения, но и характера распределения жировой ткани. Доказано, что эктопическое ожирение (ЭО) в нетипичных местах: сердце, периваскулярное пространство, почки и др. сопровождается паракринными эффектами, которые способствуют процессам воспаления, оксидативного стресса, инсулинорезистентности, что, во многом, обусловлено высокой

секреторной активностью адипоцитов эктопической жировой ткани. Многие аспекты этой проблемы такие, как генетическая предрасположенность, персонализированный подход к оценке кардиометаболического риска недостаточно изучены.

Поэтому диссертационная работа Васильченко М.К., посвященная изучению клинико-генетических характеристик пациентов с ЭО, формированию обобщенного представления о таких пациентах, поиску простых и доступных методов диагностики ЭО, а также его генетических маркеров, является безусловно актуальной задачей, как с научной, так и с практической точек зрения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе М.К. Васильченко не вызывает сомнений. В соответствии с критериями включения в исследование было включено 326 пациентов, что представляется более, чем достаточным. Пациенты находились в терапевтическом стационаре УКБ № 4 Сеченовского Университета. Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне. В ходе обследования пациентов были использованы современные методы диагностики. Исследуемым пациентам выполнялась МСКТ грудной клетки и забрюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с полуавтоматической обработкой для определения эктопической жировой ткани. Также проводилось генетическое тестирование, использовались адекватные статистические методы обработки материала, в том числе кластерный анализ, анализ гаплотипов. Автором сформулирована цель, определены конкретные и логично вытекающие из цели задачи. В соответствии с поставленными задачами автор последовательно решал их с применением анализа результатов полученных данных. Несомненной

заслуживает автор является использование не только современных инструментальных и лабораторных методик, но и углубленных исследований генетических полиморфизмов и маркеров сосудистого воспаления и жирового обмена, что значительно повышает ценность исследования.

Таким образом, диссертационная работа Васильченко М.К. безусловно содержит обоснованные научные положения, выводы и практические рекомендации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов работы обусловлена репрезентативной выборкой, достаточным количеством клинического материала, адекватностью выбранных методов исследования, использованием современной статистической обработки данных. В работе использованы современные методы диагностики, отмечается интеграция антропометрических и лабораторных показателей в расчет интегральных индексов ожирения. Для изучения эктопической жировой ткани использован «золотой стандарт» диагностики - высокоинформативная мультиспиральная компьютерная томография. Одним из ключевых и уникальных факторов является использование генетического тестирования для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов у достаточного количества исследуемых. Отмечается крайне высокий уровень статистической обработки данных с применением современных методов статистического анализа и машинного обучения, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов. Проведен тщательный анализ полученных результатов, из которых логично вытекают выводы, соответствующие задачам исследования. Все вышеуказанное позволяет судить о достоверности результатов диссертационного исследования Васильченко М.К.

Новизна исследования определяется тем, что в диссертационной работе Васильченко М.К. впервые комплексно оценивается состояние 3 крупных избыточных эктопических жировых депо (перикардальное, периваскулярное,

паранефральное) у пациентов с различным ИМТ, а также в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Показано, что ЭО не только встречается, но и преобладает у пациентов без, так называемого, общего ожирения, определяемого по ИМТ. Впервые детально сравниваются группы с различными вариантами висцерального ожирения и показана значимость ЭО в повышении антропометрических и метаболических индексов. Безусловная новизна работы заключается в исследовании ряда генетических полиморфизмов (гена *PPARG*, *AGTR1* и *VEGF-A*) и изучение их наличия при различных вариантах ожирения. Важно, что помимо клинических характеристик в работе также проведен анализ распространения вышеупомянутых полиморфизмов в выделенных 4 кластерах с разным прогнозом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Васильченко М.К. содержит результаты, имеющие большую значимость для науки и практики. Наибольшее значение для кардиологии как науки имеют полученные автором данные о вкладе ЭО в кардиометаболический риск, а также данные о распространенности изученных генов-кандидатов в репрезентативной выборке из российской популяции.

Практическая значимость работы заключается в формировании комплексного представления о пациентах со скрытыми формами ожирения. Выявленные пороговые нормы ОТ и SAD могут облегчить диагностику перикардального и паранефрального ожирения в клинической практике. Исследование полиморфизмов заявленных генов-кандидатов может использоваться для определения персонального кардиометаболического профиля и выявления немодифицируемых факторов риска. Как итог, определение клинико-генетического фенотипа конкретного пациента может способствовать разработке алгоритмов ранней профилактики ССЗ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической

медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета и лечебно-диагностический процесс терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета.

Таким образом, диссертационная работа Васильченко М.К. представляет большую практическую значимость; полученные результаты могут быть использованы не только в стационаре общетерапевтического и специализированного профиля, но и в работе амбулаторно-поликлинического звена.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертация Васильченко М.К. соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности – 5 (Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония), 11 (Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний), 13 (Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией), 15 (Исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации Васильченко М.К. опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 свидетельство о регистрации базы данных, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы,

содержащие результаты исследования, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 221 источник, из которых 47 отечественных и 174 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 17 рисунками.

В разделе «Введение» дано изложение актуальности проблемы, обозначены цель и задачи исследования, сформулированы положения, которые автор выносит на защиту. Представлены результаты апробации результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно рассматривается современное состояние проблемы эктопического ожирения, особенности и генетические аспекты распределения жировой ткани, фенотипы ожирения. В этой главе представлен достаточно полный и подробный обзор литературы по теме диссертации. Автор проанализировал большое число источников и продемонстрировал глубокое знание проблемы. Диссертант анализирует факторы риска и гипотезы возникновения разных вариантов эктопического ожирения. Автором были продемонстрированы глубокие знания вопросов эпидемиологии ожирения, его типов, а также детально описаны виды жировой ткани и молекулярно-генетические механизмы ее распределения. Наибольший интерес в обзоре литературы представляют разделы, в которых автор освещает сложный процесс адипонеза, который контролируется множеством факторов с участием мультипотентных клеток. Однако, как врача-исследователя в наибольшей степени автора характеризует раздел, в котором она обсуждает методики и индексы ожирения, сравнивает и устанавливает их преимущества и недостатки.

В главе «Материалы и методы» подробно изложена характеристика, структура и иллюстрирован дизайн исследования. Приведено описание исследуемой выборки, которая была объемной и составила 326 пациентов. Подробно описаны методы исследования, которые были адекватными и достаточными для достижения заявленной цели и задач, а также методики

статистической обработки материала с обоснованием их применения при конкретных расчетах и по отношению к различным выборкам, что дает представление об ответственности автора за достоверность полученных результатов. Приведены методы генетического анализа с соблюдением всех норм его проведения.

В третьей главе представлены полученные в ходе исследования данные с детальным их описанием. Несомненным плюсом является то, что каждый подпункт результатов иллюстрирован таблицей или рисунком, что облегчает восприятие изложенной информации. Стоит отметить, что глава построена последовательно и логично, и описание клинических блоков чередуется с генетической характеристикой, как и заявлено в теме диссертационного исследования. Следует особо отметить высокую методологическую корректность и научную добросовестность автора, который не только представляет успешные результаты, но и приводит те, которые не показали статистической значимости, в частности подпункт об анализе гаплотипов.

В данной главе особенно ценными с практической точки зрения являются установленные автором результаты оценки частоты эктопического ожирения с установлением важного положения о том, что ЭО может выявляться вне зависимости от наличия общего ожирения и абдоминального ожирения (АО) (5% пациентов). Не менее важно и то, что АО без ЭО отмечалось почти у каждого четвертого пациента с ожирением (23%). Интересные данные получены при проведении корреляционного анализа взаимосвязи между объемами и толщиной эктопических жировых депо и антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения. Автор установила, что антропометрические индексы ОТ и SAD могут рассматриваться в качестве достаточно чувствительных и специфичных маркеров перикардального ожирения (ПКО) и паранефрального ожирения (ПНО), но не периваскулярного ожирения (ПВО). В то же время при анализе частоты распределения вариантов ЭО+АО в зависимости от наличия или отсутствия

АГ было установлено, что у пациентов с АГ статистически чаще встречалось периваскулярное ожирение в сочетании с АО, чем у пациентов без АГ.

При знакомстве с результатами исследования возникает сожаление, что автор полностью исключила из него анализ еще одного, очень важного, эктопического депо – печень. Известно, что нет так давно появились результаты крупных исследований Tübingen Family study and Tübingen Lifestyle Program (TUEF/TULIP) и Whitehall II study, позволившие выявить группы пациентов с максимально высоким риском развития СД, ССЗ (это были пациенты с жировой болезнью печени и пациенты с жиром в почечном синусе). Надеемся, что в своих дальнейших исследованиях автор сравнит изученные ею группы с пациентами с жировой болезнью печени. В результате кластерного анализа выделено 4 фенотипические группы пациентов с различными вариантами ожирения, которые различались по демографическим, антропометрическим, клиническим и генетическим характеристикам. Самым неблагоприятным метаболическим профилем обладают пациенты 2 кластера: пожилые мужчины с дислипидемией, общим ожирением, АО, ЭО и АГ, наиболее благоприятным – пациенты 4 кластера: мужчины молодого возраста с АО, но без дислипидемии, общего ожирения, ЭО и АГ.

Важной частью результатов исследования являлись данные о полиморфных маркерах rs5186 гена *AGTR1* и rs699947 гена *VEGF-A*, так как автором выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипов, содержащих мутантный аллель, и статистически значимое увеличение частоты самого мутантного аллеля в группах с различными вариантами ожирения по сравнению с группой без ожирения. А также тот факт, что автором выявлены статистически значимые различия распределения полиморфных маркеров генов *PPARG*, *AGTR1* и *VEGF-A* в выделенных фенотипах ожирения. Самая низкая распространенность рискованных аллелей исследуемых полиморфизмов генов-кандидатов выявлена в наиболее

благоприятном кластере из обозначенных автором, что требует дальнейшего изучения и объяснения.

Глава «Обсуждение» содержит сопоставление собственных данных с данными отечественных и зарубежных исследователей. Содержание раздела свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы, о детальной оценке результатов проведенного исследования. Диссертант провел

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации отражают значимость применения полученных автором результатов исследования и логично вытекают из полученных в диссертационной работе данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе Васильченко М.К. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами настоящей диссертационной работы является безусловная актуальность выбранной темы, достаточный объем и методология исследования. Кроме этого, отмечается критичность автора с описанием имеющихся в области противоречий, которые логично подводятся к рассмотрению генетического фактора, как их объяснения. Принципиальных замечаний по работе нет.

Отмечается большой объем главы «Обзор литературы», где приведено не только описание висцеральных форм ожирения, в частности ЭО, но и общие вопросы особенностей адипогенеза, видов жировой ткани и ее распределения.

Было бы целесообразно включить в данную главу более подробный анализ отечественных источников.

В ходе изучения диссертации возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответ автора:

1. Каково мнение автора о том, почему в отличие от ПКО и ПНО для ПВО не было выявлено корреляций с антропометрическими индексами ОТ и SAD ?
2. Каков, по мнению автора, механизм влияния АГ у пациентов с ожирением на наличие ПВО?
3. Почему самая низкая распространенность рискованных аллелей исследуемых полиморфизмов генов-кандидатов выявлена в наиболее благоприятном кластере пациентов с ожирением (молодые мужчины без АГ с изолированным абдоминальным ожирением)?

Заключение

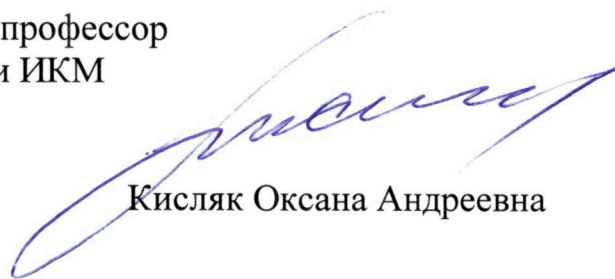
Таким образом, диссертационная работа Васильченко Марии Кирилловны на тему «Клинико-генетические особенности пациентов с эктопическим ожирением» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по формированию клинико-генетического фенотипа пациентов со скрытыми факторами сердечно-сосудистого риска, поиску доступных методов их диагностики и новых диагностических маркеров, имеющей существенное значение для специальности 3.1.20. Кардиология.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года

(с изменениями, утвержденными приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Васильченко Мария Кирилловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология, медицинские науки), профессор
Профессор кафедры факультетской терапии ИКМ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)



Кисляк Оксана Андреевна

Дата 19.09.2025

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кисляк О.А. заверяю.

Кандидат медицинских наук, доцент
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)
Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6; телефон: +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru