

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова

Минздрава России

д.б.н., профессор

Д.В. Ребриков



«17» октября 2022 г.

О Т З Ы В

ведущего учреждения – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, на диссертацию Джафаровой Заремы Булатовны на тему «Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология

Дата защиты 08 ноября 2022г.

Актуальность темы выполненной работы.

Распространенность ожирения за последние десятилетия в мире достигла эпидемических показателей и является одной из наиболее значимых проблем в кардиологии и медицине в целом. Висцеральное ожирение представляет собой важный фактор риска метаболических нарушений, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Широкое применение ультразвуковых методов и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) продемонстрировало наличие околоорганых депо жировой ткани - эктопических жировых депо, которые обладают как системными, так и местными паракринными эффектами. По данным литературы накопление избыточной эктопической ткани может не зависеть от внешнего ожирения, тем не менее нести метаболическое бремя и тем самым ухудшать сердечно-сосудистый прогноз у этой категории пациентов. Появились результаты крупных исследований Tübingen Family study and Tübingen Lifestyle Program (TUEF/TULIP) и Whitehall II study,

позволившие выявить группы пациентов с высоким риском развития СД, ССЗ, но с различной клинической картиной и различными результатами лабораторных и инструментальных исследований. Так выделены 2 группы с очень высоким риском, но различными исходами: в зависимости от локализации висцерального жира по данным МРТ (жировая болезнь печени, жир в почечном синусе). Сегодня уже недостаточно ориентироваться только на такие общеизвестные показатели метаболического синдрома, как ИМТ, ОТ, НГТ, НТГ. Это поднимает вопрос тестирования альтернативных индексов для уточнения их значимости для выявления эктопической жировой ткани.

Высокая секреторная активность адипоцитов эктопической жировой ткани оказывают негативное влияние на состояние сосудистой стенки и миокарда, вызывая прогрессирование воспалительных, склеротических процессов и ремоделирования. Большинство работ в этой области проводился *in vitro* или в экспериментальных условиях. Учитывая тот факт, что в современной литературе отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению связи двух эктопических жировых депо – перикардального и периваскулярного – с морфологическими и функциональными характеристиками сердца и сосудистой стенки, диссертация Джафаровой З.Б., посвященная исследованию роли эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией, является актуальной как с научной, так и практической точек зрения.

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

Несомненно, что научные положения, выводы и практические рекомендации представленной работы можно считать обоснованными. Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования подтверждается представленным автором материалом. Работа выполнена на достаточном фактическом материале (320 пациентов, в том числе 269 человек с АГ и 51 с нормальным уровнем АД). В ходе обследования пациентов были использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе УЗИ и МСКТ для определения эктопической жировой ткани, исследование сывороточных уровней матриксной металлопротеиназы 9 (ММР9), ее ингибитора и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1). Проведена комплексная оценка состояния сосудистой стенки, в том числе определение толщины комплекса интима-медиа, вазодилатации и кардиолодыжечного индекса (CAVI). Использованы современные методы статистического анализа. Выводы, сделанные автором, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Автореферат

соответствует содержанию диссертации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов работы обусловлена достаточным количеством клинического материала репрезентативной выборкой, адекватностью выбранных методов исследования, правильным подбором статистической обработки данных. Результаты исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками, рисунками. Выводы аргументированы и подтверждены полученными фактическими данными.

Впервые в российской популяции предпринята попытка расчета нормативов объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ с помощью наиболее точного метода МСКТ. Впервые показано, что перикардиальное и периваскулярное ожирение могут выявляться при отсутствии внешнего ожирения, но даже в этих условиях они сочетаются с признаками метаболической активности. Впервые показано, что больший объем периваскулярной жировой ткани связан с признаками повышенной жесткости сосудистой стенки и высокими уровнями маркеров воспаления и фиброза.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертационная работа Джафаровой З.Б. имеет несомненную значимость для науки, поскольку расширяет представление о связи эктопической жировой ткани и различных вариантов поражения сосудистой стенки (атеросклероз и артериолосклероз) у больных артериальной гипертензией. Некоторые положения диссертации, в том числе предложенные в ней ориентировочные нормативы объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ требуют дальнейшего уточнения на больших группах пациентов. Стоит, однако, отметить, что представленные в работе данные открывают, по сути, новую страницу в изучении взаимоотношений висцерального ожирения и таких характеристик состояния сосудистой стенки, как жесткость и эндотелиальная дисфункция. Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что определены наиболее чувствительные и специфичные антропометрические индексы, в том числе окружность талии и шеи для выявления избыточного отложения эктопической жировой ткани, что может помочь практикующим врачам в выделении групп риска с метаболическими нарушениями. По результатам исследования было показано, что выявление эктопической жировой ткани позволяет уточнить метаболический статус у пациентов с нормальной массой тела.

Личный вклад автора

Автору лично принадлежит идея проведения диссертационного исследования. На этапах формулировки темы, цели, задач и дизайна исследования роль автора является определяющей. Автор является врачом функциональной и ультразвуковой диагностики, в связи с чем все ЭхоКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также изучение эндотелизависимой вазодилатации плечевой артерии выполнялись лично автором. После формирования базы данных автором проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов и подведение итогов работы в виде формулировки выводов и основных положений, выносимых на защиту. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 и в учебной работе на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Результаты работы Джафаровой З.Б. могут быть рекомендованы для использования в работе терапевтических и кардиологических отделений, а также при обучении студентов, ординаторов и аспирантов по специальностям «внутренние болезни» и «кардиология».

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

Результаты выполненного исследования нашли отражение в 7 научных работах, полностью отражающих содержание диссертации, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета, в изданиях индексируемых международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 обзор литературы и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация представляет собой работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, написанную по стандартному плану. Объем работы - 122 страницы машинописного текста, работа состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результаты собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 245 источников, из которых 34 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунками.

В разделе «Введение» четко обозначена актуальность темы, представлены цели и задачи исследования, обоснована научная и практическая значимость. Представлены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы. Описаны структура и объем диссертационной работы.

В обзоре литературы проводится анализ современных зарубежных и отечественных представлений по классификации, физиологии жировой ткани, дана характеристика дисфункциональной жировой ткани и ее связь с поражением миокарда и сосудистой стенки. Выделены основные направления, требующие дальнейших исследований и обосновывается актуальность данной проблемы. Обзор написан хорошим литературным языком. Диссертант приводит исключительно те сведения, которые необходимы для дальнейшей оценки результатов его исследования.

Вторая глава описывает использованные в работе материалы и методы. Автор приводит исчерпывающее описание исследуемых групп, дизайна исследования, методов лабораторной диагностики, ЭхоКГ, МСКТ и исследований сосудов. Методы статистического анализа корректны и позволяют провести качественную обработку данных.

Глава, посвященная результатам исследования, написана в соответствии с поставленными целью и задачами. Подробно и последовательно изложены полученные в ходе исследования результаты, касающиеся изучения двух видов эктопических жировых депо: перикардиальной и периваскулярной жировой ткани. Заслугой автора является то, что ею было выявлено, что объем обоих эктопических депо жировой ткани достоверно связан с ИМТ и окружностью талии, а также с маркерами метаболически неблагоприятного фенотипа ожирения. Автором было достоверно установлено, что частота эктопического ожирения у пациентов с АГ выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД. Было показано, что наличие эктопического ожирения не зависит от наличия абдоминального ожирения. Было установлено, что у пациентов с АГ и повышенной жесткостью сосудистой стенки ($CAVI > 9,0$) регистрировались достоверно большие объемы перикардиальной и периваскулярной жировой ткани по сравнению с лицами с нормальной

жесткостью сосудов, а у пациентов с изолированным эктопическим депо жировой ткани выявлены достоверно более высокие уровни МСР-1, MMP9 и TIMP1 по сравнению с лицами с изолированным абдоминальным распределением жировой ткани.

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 подробный анализ схожих и противоположных его данным результатов.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов, отличаются новизной и обладают высокой научно-практической значимостью.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Автор демонстрирует глубокое понимание современной литературы и осмысление собственных результатов. Обширный иллюстративный материал облегчает понимание результатов работы. Принципиальных замечаний к работе нет. Единичные мелкие стилистические неточности не влияют на общее положительное восприятие работы. Хотелось бы также увидеть в списке литературы, использованной автором больше публикаций отечественных авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Джафаровой Заремы Болатовны на тему: «Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи уточнение механизмов поражения сосудистой стенки у пациентов с эктопическим ожирением и АГ, что имеет существенное значение для специальности 3.1.20. Кардиология и 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Джафарова Зарема Болатовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20 Кардиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Джафаровой Заремы Болатовны на тему: «Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией» обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии Лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова МЗ РФ "14" октября 2022г., протокол № 3

Кисляк Оксана Андреевна

доктор медицинских наук 14.01.05 (3.1.20.)

профессор,

заведующая кафедрой факультетской терапии

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кисляк О.А.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кандидат медицинских наук,

доцент



Демина Ольга Михайловна

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

117997, г.Москва, ул. ул. Островитянова, д.1

Тел. 8 (495) 434-14-22; 8(495) 434-05-43, e-mail: rsmu@rsmu.ru