

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Степановой Юлии Александровны на диссертационную работу Устюжанина Дмитрия Владимировича на тему «Возможности магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. – «лучевая диагностика» (медицинские науки).

Актуальность выбранной темы. Данная диссертационная работа является методологической. Она посвящена исследованию методик МР-спектроскопии печени у пациентов с жировым гепатозом, МР-спектроскопии жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, функциональной МР-томографии у пациентов с ИБС и депрессией. Все анализируемые патологические состояния являются признанными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, актуальность изучения их влияния не вызывает сомнения.

Современная стратегия борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями делает акцент не только на увеличении доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи, но и на активном выявлении и коррекции факторов риска на доклиническом этапе. Ряд эпидемиологических исследований (например, Бойцов С.А. и др., 2023) показали, что именно работа с факторами риска содержит значительный потенциал для снижения сердечно-сосудистой смертности.

Влияние ряда факторов риска болезней сердца, таких как курение, несоблюдение принципов здорового питания, недостаточная физическая активность, повышенное артериальное давление и дислипидемия, хорошо изучено благодаря доступности оценки их воздействия и мониторинга эффективности методов коррекции. Исследование воздействия других факторов, таких как стресс и депрессия, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение с нарушением состава жировой ткани и смещением баланса

белого и бурого жира, затруднено, потому что их влияние хоть и доказано, однако количественная оценка недоступна из-за отсутствия достоверных и объективных методов диагностики.

В частности, наиболее точным методом определения содержания жира в печени является биопсия и она считается методом «золотого стандарта», однако широко не может применяться из-за инвазивности и риска осложнений. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография и стандартная магнитно-резонансная томография дают лишь полуколичественную оценку. В связи с этим актуальной является разработка и валидация неинвазивного количественного метода определения содержания жира в печени, каким может стать МР-спектроскопия.

Не менее значима проблема оценки бурой жировой ткани. Долгое время считалось, что бурый жир присутствует только у младенцев, однако в последние годы доказана его роль в термогенезе и регуляции метаболизма у взрослых. Среди методов лучевой диагностики определение содержания бурого жира возможно лишь с помощью позитронно-эмиссионной томографии с холодной пробой. Способность МР-спектроскопии различать белый и бурый жир на основании соотношения пиков воды и насыщенных жиров дает новые возможности для клинической практики, но методика требует разработки и испытания для применения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Влияние психоэмоциональных факторов риска на сердечно-сосудистую систему до недавнего времени подвергалось сомнению. В настоящее время получены результаты крупных международных исследований, которые доказали, что стресс и депрессия являются факторами риска болезней сердца. Это стало вызовом для лучевой диагностики, потому что существующие методы оценки влияния психоэмоциональных факторов ограничиваются лишь субъективными психологическими опросниками. Функциональная МРТ может позволить решить эту проблему, однако необходима разработка методики, протоколов выполнения исследований и обработки данных для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Обе методики: магнитно-резонансная спектроскопия и функциональная магнитно-резонансная томография не внедрены в клиническую практику у кардиологических больных, хотя имеют потенциал, позволяющий дать клиническим врачам новую информацию, ранее недоступную при помощи неинвазивных методов исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, основывается на методологически выверенном дизайне исследования, адекватном объеме выборки для статистической обработки и получения корректных данных, современных методах обследования, выполненных на сертифицированном оборудовании, правильно подобранных методах статистического анализа, что в совокупности обеспечивает высокую степень достоверности полученных результатов.

В исследование включено 292 пациента. Для решения каждой из поставленных 6 задач набирались свои группы пациентов, которые включали: пациентов с жировым гепатозом для исследования МР-спектроскопии (МРС) печени; пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с ожирением для изучения МР-спектроскопии жировой ткани в надпочечном жировом депо и разработки методики расчета соотношения белого и бурого жира; пациентов с ишемической болезнью сердца и группу здоровых добровольцев для изучения активности коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие; а также для исследования активности коры мозга при депрессии были набраны группы пациентов с подтвержденной депрессией, группа контроля, у которой количество баллов по опроснику Монтгомери-Асберга было недостаточно для подтверждения депрессивного расстройства, а также группа с терапевтически резистентной депрессией.

Обоснованность результатов МРС печени подтверждалась с помощью верификации при сравнении с результатами метода «золотого стандарта» — гистологического исследования и количественным определением содержания

жира на микропрепаратах. Хотя группа сравнения насчитывала 15 пациентов (что обусловлено этическими соображениями и отражено в тексте диссертации), полученные результаты демонстрируют высокую корреляцию между методами ($r = 0,95$; $P < 0,0001$) и 100% точность в определении степени жирового гепатоза. Валидация на таком уровне подтверждает положение о высокой диагностической значимости результатов МР-спектроскопии.

В части исследования соотношения белой и бурой жировой ткани в надпочечной области применялась та же методика спектроскопии с расчетом соотношения пиков воды и жира на спектрах, поэтому повторная верификация данных с помощью биопсии не требовалась. При сравнении состава жировой ткани со степенью инсулинорезистентности применялся эугликемический гиперинсулинемический КЛЭМПИ-тест, который является общепризнанным «золотым стандартом» оценки степени резистентности к инсулину. Полученные результаты позволили доказать наличие связи между содержанием триглицеридов в надпочечном жировом депо (по данным МРС) и m -значением КЛЭМПИ-теста (коэффициент корреляции $r = -0,44$; $P = 0,002$).

Выбор парадигмы для стрессового воздействия при исследовании фМРТ был обоснован наличием стрессовой реакции, подтвержденной объективным психофизиологическим методом – кожной гальванической реакцией, которая продемонстрировала достоверное повышение разности потенциалов двух участков кожи (в группе ИБС с 272 до 523 мкВ, $P = 0,0001$ при сравнении с контрольной группой). Данные фМРТ сопоставлялись с различными психометрическими шкалами (PSM-25, опросник Леоновой, JAS, SACS), позволяющими изучить различные аспекты стресса, а также с результатами гормональных исследований (кортизол, нейропептид Y, АКТГ-РФ), что создает мультимодальную доказательную базу для интерпретации фМРТ-данных.

Все положения, выносимые на защиту, доказаны в диссертационной работе.

Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют цели и задачам исследования, непосредственно основываются на результатах исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность работы не вызывает сомнений благодаря наличию репрезентативных групп пациентов, использованию хорошо зарекомендовавших себя современных высокопольных МР-томографов (1,5 и 3,0 Тл), обоснованных и детально описанных методик обработки данных, корректного статистического анализа.

Многие научные положения результатов диссертационной работы выполнены впервые в мире, что подтверждает ее новизну. Автором впервые разработана методика МР-спектроскопии жировой ткани, способная исследовать как содержание жира в печени, так и соотношение бурой и белой жировой ткани в надпочечной области. Впервые методом МР-спектроскопии получены прямые доказательства обратной зависимости между содержанием бурого жира в надпочечной области и выраженностью инсулинорезистентности, измеренной эугликемическим КЛЭМП-тестом. Индекс соотношения плотности печени и селезенки на изображениях КТ впервые был верифицирован методом МР-спектроскопии, что имеет самостоятельное научное значение, поскольку демонстрирует возможность получения количественно сопоставимых результатов на более доступном и распространенном оборудовании, что расширяет инструментарий лучевой диагностики.

В области функциональной нейровизуализации впервые разработан протокол для исследования активности коры головного мозга при воздействии психоэмоциональных факторов риска болезней сердца. К инновациям диссертационной работы следует отнести создание и валидацию новой стресс-парадигмы для фМРТ (добовая электростимуляция); выявление специфических паттернов активации/деактивации мозга при стрессе и при депрессии; а также выяснение нейрофизиологического механизма действия

транскраниальной магнитной стимуляции при терапевтически резистентной депрессии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Значимость результатов диссертационной работы для науки и практики заключается в создании новых относительно простых и эффективных диагностических методик МРС и фМРТ, способных для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний получить информацию, ранее доступную только с помощью инвазивных исследований, либо более сложных и дорогостоящих методик (ПЭТ-КТ).

Теоретическая значимость работы состоит в разработке и экспериментальном подтверждении нескольких оригинальных научных концепций. На основе данных МРС подтверждено положение о том, что надключичное жировое депо у человека является не только анатомическим, но и функциональным компартментом, за счет скопления там гормонально активной бурой жировой ткани, участвующей в термогенезе. Снижение доли бурого жира в этой области, как показано в работе, коррелирует не только с ожирением и индексом массы тела, но и с выраженностью инсулинорезистентности, измеренной инструментально с помощью КЛЭМП-теста. В работе предложена и обоснована новая теоретическая модель участия островковой коры в реализации стресс-индуцированных кардиоваскулярных эффектов. Показано, что именно гиперактивация островка характерна для пациентов с ИБС, что открывает новые возможности для планирования лечебных протоколов с помощью нейромодуляции.

Практическая значимость состоит в создании готовых к внедрению диагностических методов: 1) протокол МРС для количественного определения стеатоза печени; 2) протокол МРС для оценки соотношения белого/бурого жира в надключичной области; 3) протокол фМРТ для исследования стресса и депрессии. Каждый из этих инструментов может быть воспроизведен на стандартном оборудовании после соответствующей настройки и обучения персонала. Результаты могут быть использованы в работе отделений лучевой

диагностики многопрофильных стационаров и кардиологических центров, а также в учебном процессе медицинских вузов.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика по следующим пунктам: п. 1 (диагностика и мониторинг патологических состояний), п. 2 (определение новых количественных параметров), п. 3 (изучение этиологии и патогенеза с помощью лучевых методов), п. 8 (междисциплинарные исследования), п. 10 (разработка программ ранней диагностики).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных. Основные результаты диссертации в полной мере отражены в печати. Опубликовано 33 работы, включая 7 статей в журналах из базы Scopus и 5 статей в изданиях из Перечня ВАК РФ. Материалы исследования неоднократно докладывались на крупнейших российских и международных конгрессах, что подтверждает их высокую апробацию. Представленные публикации в достаточной степени отражают содержание диссертации.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации. Диссертационная работа построена по классическому принципу, включает введение, пять глав (обзор литературы, материалы и методы, две главы собственных результатов, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Общий объем диссертации составляет 201 страницу машинописного текста, работа иллюстрирована 40 рисунками и содержит 21 таблицу.

Раздел «введение» содержит формулировку цели и задач исследования, описана актуальность и степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования. Представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, личном вкладе автора, внедрении в практику, публикациях.

Глава 1 представляет собой развернутый обзор литературы, в котором описано современное состояние методов лучевой диагностики, применяемых для исследования жировой ткани и функциональной активности коры головного мозга, и их возможности для пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор структурирован по тематическому принципу: последовательно рассматриваются жировой гепатоз, сахарный диабет 2 типа и ожирение как факторы риска болезней сердца; стресс и депрессия как психоэмоциональные факторы риска; методы лучевой диагностики жировой ткани печени; современные представления о функциональном строении жировой ткани и методах диагностики белого и бурого жира *in vivo*; основы фМРТ и ее применение в психологии и психиатрии; особенности функциональной активности мозга при стрессе и депрессии, а также при терапевтически резистентной депрессии. Глава завершается заключением, резюмирующим нерешенные вопросы и обосновывающим необходимость настоящего исследования.

В **главе 2** содержится описание дизайна и методологии исследования, указаны параметры импульсных последовательностей и протокол. Подробно изложены критерии включения и исключения, на основании которых в исследование было включено 292 пациента, распределенных по шести группам в соответствии с шестью задачами исследования. Детально описаны методы обработки магнитно-резонансных спектров и функциональных изображений головного мозга. Приведены использованные методы статистической обработки.

В **главе 3** изложены результаты исследований автора по первым трем задачам, посвященным разработке и апробации методики МР-спектроскопии при жировом гепатозе, сахарном диабете 2 типа и ожирении. Показана эффективность МРС для мониторинга лечения пациентов с неалкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, проведена верификация данных МРС с биопсией и сравнение с печеночно-селезеночным индексом по данным КТ. Продемонстрированы возможности МРС для определения

содержания бурой жировой ткани в надключичной области. Методика МРС опробована для решения клинических задач: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа установлена связь высокого содержания бурого жира с меньшей степенью инсулинорезистентности; у пациентов с ожирением показана эффективность методики МРС в мониторинге содержания бурой жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

Глава 4 представляет результаты исследований по оставшимся трем задачам, посвященным разработке и испытанию методики фМРТ для исследования психоэмоциональных факторов риска болезней сердца. Разработанная методика позволила изучить активность коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие и при выполнении заданий на распознавание эмоций. Более высокий уровень хронического стресса в исследуемой группе подтверждался с помощью признанных психологических опросников, а эффективность стрессового воздействия верифицировалась с помощью кожной гальванической реакции. Выявленные зоны активации при распознавании эмоций сравнивались в группе пациентов до и после антидепрессивного лечения, а также с группой контроля из лиц без депрессии. Кроме того, с помощью фМРТ покоя оценивалась коннективность наиболее значимых из выявленных зон активации в группе пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции.

В **главе 5** представлен критический анализ полученных данных в сопоставлении с мировой литературой. Автор интерпретирует выявленные закономерности, обсуждает возможные механизмы, объясняет расхождения с некоторыми исследованиями и обосновывает практическую значимость разработок. Заключение суммирует основные результаты работы в кратком и доступном виде.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют цели, задачам и результатам исследования. Список литературы включает 222 источника (из них 49 отечественных и 173 зарубежных).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Представленный автореферат диссертационного исследования оформлен в строгом соответствии с требованиями ГОСТ. Структура автореферата полностью эквивалентна архитектонике диссертации, а его содержание в полном объеме отражает ключевые разделы, методологию, основные результаты и выводы проведенного научного изыскания. Публикации автора по теме диссертации адекватно и раскрывают ее основное содержание, что позволяет судить о завершенности и достоверности представленного труда. Таким образом, автореферат дает объективное и исчерпывающее представление о выполненной научно-квалификационной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация Устюжанина Д.В. обладает рядом достоинств, которые следует отметить. Практическая направленность работы – помимо теоретического значения для ответов на научные вопросы, автор предлагает разработанные и опробованные в клинических условиях диагностические методики, полностью готовые к внедрению. Оригинальность методических решений – МР-спектроскопия и фМРТ раньше не применялись у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний; в качестве парадигмы для изучения стресса с помощью фМРТ автор предлагает использовать субболеую электростимуляцию – простой, контролируемый и воспроизводимый вид воздействия, который также ранее не описан в научной литературе. Высокий уровень доказательности полученных результатов, который достигается за счет репрезентативных групп включенных пациентов, наличия групп сравнения, верификации результатов методами «золотого стандарта», адекватно выбранными и примененными методами статистической обработки.

Структура и оформление рецензируемой диссертационной работы полностью соответствуют нормативным требованиям и стандартам ГОСТ. Текст диссертации выдержан в строгом научном стиле, изложен последовательно и логично, что позволяет характеризовать работу как

целостное и завершенное клиническое исследование. Представленный в диссертации иллюстративный материал, включая таблицы, графики и рисунки, информативен и наглядно отражает основные результаты исследования. Научные выводы автора обоснованы, а разработанные практические рекомендации имеют четкую прикладную направленность и обладают реальным потенциалом для внедрения в практику хирургических стационаров. Содержание работы демонстрирует полное внутреннее единство, где задачи исследования четко соответствуют полученным результатам и финальным выводам. Анализ представленного материала позволяет заключить, что принципиальных замечаний в отношении содержания, методологии и оформления диссертационной работы нет. Отдельные немногочисленные опечатки и редакционные погрешности, встречающиеся в тексте, носят исключительно технический характер. Они не затрагивают принципиальную суть работы, не влияют на научную достоверность полученных результатов и ни в коей мере не умаляют теоретической и практической ценности диссертационного исследования.

Выполненное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.25 – «Лучевая диагностика» (медицинские науки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диссертационная работа Устюжанина Дмитрия Владимировича на тему «Возможности магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии лучевой диагностики, а также осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное научное, медицинское и социальное значение – разработаны и опробованы методики, которые позволяют эффективно и неинвазивно оценивать содержание жира в печени, соотношение бурого и белого жира в

надключичной области, активность коры головного мозга при стрессе и депрессии у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертация соответствует требованиям п. 15 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 № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Устюжанин Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник отделения
ультразвуковой диагностики и лечения
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Степанова Юлия Александровна

Адрес: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Телефон: +7 (499) 236-44-14

Адрес электронной почты: stepanova.ua@mail.ru

Подпись д.м.н., проф. Степановой Юлии Александровны
«заверяю»

заместитель директора ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А. В. Вишневского Минздрава России,
д.м.н., профессор

Оловянный Владимир Евгеньевич

« 08 » _____ 2026 г.

Сведения о медицинской организации:

Полное название организации:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Телефон: +7 (499) 236-20-23

Адрес электронной почты: vishnevskogo@ixv.ru,

Web-сайт: <https://www.vishnevskogo.ru>