

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной и инновационной работе, заведующего кафедрой терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Праскурниченко Евгения Аркадьевича на диссертацию Джафаровой Заремы Болатовны на тему «Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией», 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.

### Актуальность

Ожирение на современном этапе выступает в качестве одной из актуальных и многогранных проблем клинической медицины и здравоохранения в целом. Общеизвестным представляется патогенетическое значение ожирения при заболеваниях кардиологического континуума, сахарном диабете 2 типа, онкологических и других заболеваниях. Среди всего многообразия механизмов развития и прогрессирования указанной патологии особое место занимают процессы, связанные с активацией нейрогуморальных систем, лежащие в основе артериальной гипертензии. Кроме того, адипоциты обладают способностью синтезировать и активировать внушительный по объему пул биологически активных веществ – адипокинов, которые участвуют в регуляции артериального

давления и обменных процессов. Помимо уже сравнительно хорошо известных адипокинов, таких как лептин, адипонектин, апелин, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1, интерлекин-6, фактор некроза опухоли - альфа, в последние годы изучается роль висфатина, оментина, чемерина и ряда других. Многие из перечисленных веществ, а также активирующийся при увеличении объема адипоцитов ангиотензин II, в конечном итоге определяют патогенетическую роль ожирения, а также ассоциированного с ней сосудистого воспаления и тромбообразования, в контексте повышения сердечно-сосудистого риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Между тем, в Российской Федерации, согласно результатам исследования ЭССЕ, ожирение занимает третье место после дислипидемии и артериальной гипертензии как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (Баланова Ю.А. и др., 2018; Жернакова Ю.В. и др., 2018; Муромцева Г. А. и др., 2014).

Известный кризис использования традиционных подходов, в частности на основе использования индекса массы тела, применительно к оценке степени ожирения, прежде всего, в связи с проблематичностью прогнозирования сердечно-сосудистых событий, и обозначение такой проблемы, как «парадокс ожирения» послужили стимулами для детализации патогенетического значения ожирения, с одной стороны, и для поиска приемлемых в клинической практике маркеров риска неблагоприятного прогноза, ассоциированного с ожирением. Благодаря широкому внедрению высокоинформативных методов визуализации, появилось понимание того, что помимо распределения висцеральной жировой ткани в типичных местах, существуют эктопические жировые депо различной локализации, которые также способны реализовывать как системный, так и локальный паракринный эффект. В результате среди представителей научного сообщества возник запрос на поиск наиболее чувствительных и специфичных антропометрических индексов, что является предметом изучения данной диссертационной работы. Таким образом, изложенное позволяет заключить, что диссертация Джафаровой З.Б., посвящённая исследованию роли эктопической жировой ткани в поражении



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**

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Выборка является репрезентативной. В работе использованы высокоинформативные лабораторные и инструментальные методы диагностики, такие как МСКТ для определения объёмных показателей эктопической жировой ткани, ЭХОКГ для измерения толщины перикардиальной жировой ткани, УЗИ сонных артерий с целью изучения состояния сосудистой стенки и вазодилатации, было проведено определение кардиолодыжечного индекса (CAVI), а также исследование сывороточных уровней матриксной металлопротеиназы 9 (ММР9) и её ингибитора и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1). Обработка полученных результатов производилась при помощи адекватных и современных методов статистического анализа. Результаты работы детально изучены и соотнесены с данными мировой литературы. Выводы, сделанные автором, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Рекомендации закономерно вытекают из анализа результатов.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации представленной работы можно считать обоснованными.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов работы не вызывает сомнения и обусловлена достаточным количеством клинического материала (320 пациентов, в том числе 269 человек с АГ и 51 с нормальным уровнем АД). При статистическом анализе

использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Результаты исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками, рисунками. Выводы аргументированы и подтверждены полученными фактическими данными.

Авторы, впервые в российской популяции, предложили ориентировочные нормативы объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ, используя наиболее точный метод МСКТ. В работе показан факт наличия эктопического ожирения даже у лиц без внешних признаков ожирения, но с проявлениями их метаболической активности. Впервые проведено комплексное сопоставление характеристик эктопической жировой ткани и ряда маркеров поражения сосудистой стенки. Впервые определены наиболее чувствительные и специфичные антропометрические индексы для выявления эктопических жировых депо.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Джафаровой З.Б. имеет существенное значение для науки, поскольку расширяет представление о роли эктопической жировой ткани в ремоделировании сосудистой стенки с развитием ее жесткости вследствие активации системы матриксных металлопротеиназ у больных артериальной гипертензией.

Практическая значимость работы заключается в выявлении наиболее чувствительных и специфичных антропометрических индексов, которые могут помочь практикующим врачам в выделении групп риска с метаболическими нарушениями, а предложенные в исследовании ориентировочные нормативы объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ



требуют дальнейшего, более детального, изучения проблемы эктопического ожирения, с участием больших групп пациентов.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, а также в практической работе УКБ №4.

Таким образом, представленная работа имеет большое практическое значение, что позволяет использовать полученные автором результаты в работе профильных стационаров.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

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

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 4 статьи в журналах из Перечня рецензируемых изданий Университета и входящих в международную базу цитирования Scopus, в том числе один обзор литературы, и 3 тезиса конгрессов.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты работы Джафаровой З.Б. могут быть рекомендованы для использования в работе терапевтических и кардиологических отделений для

детального обследования пациентов с целью уточнения их метаболического статуса, а также при обучении студентов, ординаторов и аспирантов по специальностям «внутренние болезни» и «кардиология».

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результаты собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы включает 245 источников, из которых 34 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунками.

Введение содержит данные об актуальности темы исследования, целях и задачах исследования, научной и практической значимости. Представлены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы. Описаны структура и объем диссертационной работы. На наш взгляд, следует более корректно сформулировать цель работы: во-первых, с чисто стилистических позиций, следует писать или «**связь** объёма и типа... с состоянием», или «**влияние** объёма и типа... **на** состояние»; во-вторых, при формулировке цели было бы целесообразно глобализировать направленность работы с учетом ее клинико-патогенетического значения, а не ограничиваться выяснением взаимозависимости параметров.

В обзоре литературы проводится анализ современных зарубежных и отечественных представлений по изучаемой теме. Диссертант излагает современное описание классификации и физиологии жировой ткани, раскрывает патогенез дисфункции эктопических жировых депо и их влияние на сосудистую стенку. Выделены основные направления, которые требуют дальнейших исследований по данной проблеме. Можно предложить автору перед первым употреблением в тексте аббревиатур (ПКЖТ, ПВЖТ и других, в т.ч.



общеизвестных аббревиатур по всему тексту) давать их расшифровку, что значительно облегчает знакомство с диссертационной работой. В данном разделе и далее по тексту во многих предложениях не хватает запятых.

Во второй главе описываются использованные в работе материалы и методы. Подробно представлены критерии включения и невключения пациентов. Общеклиническая характеристика содержит исчерпывающие данные о пациентах, участвующих в исследовании. Описан протокол их обследования, в которых проводится описание исследуемых групп, дизайна исследования, методов лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе ЭхоКГ, МСКТ и исследований сосудов. Методы статистического анализа корректны и позволяют провести качественную обработку данных.

Глава, посвященная результатам исследования, даёт последовательное их изложение и обсуждение. Статистически подтверждается достоверность приведенных данных. Описывается два вида эктопических жировых депо: перикардальное и периваскулярное. Было показано, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением, у пациентов с АГ и с очень высоким уровнем риска по шкале SCORE отмечались достоверно более высокие показатели объёма обоих эктопических жировых депо. Автор сопоставил результаты двух методов оценки перикардальной жировой ткани, а именно МСКТ и ЭХОКГ, и продемонстрировал диагностическую ценность ЭХОКГ для выявления перикардальной жировой ткани, со специфичностью 79% и чувствительностью 52,6%. В работе проводилась оценка концентрации ММР9 и TIMP1, которые рассматриваются в качестве маркеров процессов фиброза и ремоделирования сосудистой стенки и миокарда, которые были выше у пациентов с эктопическим ожирением, что может свидетельствовать об особом гуморальном статусе эктопических жировых депо. Также в работе показана положительная корреляционная связь между объёмом перикардальной жировой ткани и показателем САVI, который рассматривается в качестве маркера жесткости сосудистой стенки. В работе проведена оценка связи сывороточной концентрации провоспалительного адипоцитокина MCP1 с маркерами сосудистого

ремоделирования, и показано, что у пациентов с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия уровень МСР1 достоверно выше.

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 в целом соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов диссертационного исследования. С нашей точки зрения, было бы желательно конкретизировать первый вывод, введя либо количественные показатели, либо хотя бы указать на характер выявленной связи, например, «достоверно **положительно** связан». Поскольку второй вывод резюмирует решение задачи 2, заключающейся в том, чтобы «Определить пороговый объем эктопической перикардиальной и периваскулярной жировой ткани для выявления эктопического ожирения и частоту эктопического ожирения у больных АГ», то внимание привлекают в первую очередь диагностические пороги; в главе «результаты исследования» определению порогов посвящён пункт 3.2.1, однако, пороговые значения затем не обсуждаются и не конкретизированы в выводе 2, в котором указано только отличие частоты эктопического ожирения у лиц с АГ и без неё. Поэтому, на наш взгляд, задачу 2 следовало бы переформулировать как «определить частоту...» или даже «... отличия частоты выявления эктопического ожирения при АГ и без неё».

С другой стороны, определение пороговых уровней ПКЖТ и ПВЖТ, которые предсказывали бы сердечно-сосудистые риски, крайне актуально с практической точки зрения. Для определения подобных пороговых уровней целесообразно проспективное наблюдение с регистрацией клинических исходов (зная об исходах, можно определить, при превышении какого порога они наиболее вероятно наступят, и, соответственно, судить о риске сердечно-



сосудистых заболеваний), что и может рассматриваться в качестве перспективы дальнейшего развития темы настоящего исследования или ряда исследований.

В задаче 4, положении, выносимом на защиту 3, и выводе 4 используются разные термины, очевидно, обобщающие одни и те же параметры. Так, в задаче это «маркеры поражения сосудистой стенки», в положении ... «маркеры ремоделирования сосудистой стенки», а в выводе уже уточняется, что речь идет об индексе САVI и степени эндотелийзависимой вазодилатации. Оптимальным вариантом было бы изначальная конкретизация изучаемых параметров.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа написана четко, логично, хорошим языком, при прочтении вызывает несомненный интерес. Детальная рубрикация диссертации и лаконичность повествования является преимуществом данной работы.

Высказанные выше замечания не носят принципиального характера, не снижают общую положительную оценку работы, ее научную и практическую ценность.

Вместе с тем, в плане научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Как известно, пери- и эпикардиальный жир является локальным фактором потенцирования сосудистого воспаления, а также фиброза и апоптоза кардиомиоцитов. Эти же механизмы оказываются вовлеченными в формирование разного рода «порочных кругов» при метаболическом синдроме, одним из патогенетических механизмов которого выступает

инсулинорезистентность. Насколько было возможно проследить (детализировать) связь (взаимоотношения) между перикардальным и периваскулярным объёмом жировой ткани, с одной стороны, и параметрами инсулинорезистентности, – с другой?

2. Какие фенотипические особенности пациента, идентифицируемые на амбулаторном этапе во время общего осмотра, могут помочь врачу заподозрить прогностически значимый объем эктопически расположенной жировой ткани?

### **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 по изучению влияния эктопической жировой ткани на сосудистую стенку у больных артериальной гипертензией, имеющей существенное значение для специальности 3.1.20. – Кардиология, что 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 06.06.2020 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Джафарова Зарема Болатовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (специальность – 3.1.18 «Внутренние болезни»), профессор, проректор . по научной и инновационной работе, заведующий



кафедрой терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 123098, г. Москва, ул. Живописная, дом 46, стр.8 тел.:+7(499) 190-25-24, адрес электронной почты: praskurnichey@mail.ru

Праскурничий Евгений Аркадьевич

*21 октября 2022*

Подпись доктора медицинских наук,

профессора Праскурничего Евгения Аркадьевича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Кандидат медицинских наук

Голобородько Евгений Владимирович



Адрес организации: 123098, г. Москва, ул. Живописная, дом 46  
тел.:+7(499) 190-85-55, электронная почта: mbu-sciece@fmbcfmba.ru