

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора РАН Долгушина Михаила Борисовича
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 на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность выбранной темы

Важность и актуальность темы диссертационного исследования Устюжанина Д.В. обусловлена потребностью современной медицины к более детальному изучению ранних доклинических проявлений социально значимых заболеваний, к которым безусловно относятся атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Прогнозирование и выбор тактики лечения, основанные на данных эхокардиографии, КТ и МРТ сердца, рентгеноконтрастных ангиографических исследований, позволяют проводить стратификацию риска и спланировать медицинскую помощь на стадии сформировавшейся болезни. Тогда как изучение ранних проявлений на уровне факторов риска, связанных с функциональным состоянием нервной системы и метаболическими нарушениями жировой ткани, затруднено из-за отсутствия методик, готовых к внедрению в клиническую практику. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и функциональная МРТ (фМРТ) имеют большой потенциал для решения этой задачи, позволяя количественно неинвазивно оценивать липидный состав тканей и нейрональную активность головного мозга.

Роль психоэмоциональных факторов (стресса и депрессии) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний подтверждена крупными эпидемиологическими исследованиями. Возможные патофизиологические механизмы воздействия данных факторов не до конца изучены. Функциональная МРТ открывает возможность визуализировать и количественно оценить активацию коры головного мозга в реальном времени, однако методология её применения для пациентов с психоэмоциональными факторами риска болезней сердца не нашла широкого

применения, изучаемые в диссертационном исследовании методики не внедрены в клиническую практику. Это обосновывает актуальность настоящего диссертационного исследования, направленного на комплексное изучение возможностей МРС и фМРТ для оценки состояния жировой ткани и активации коры головного мозга у пациентов с основными метаболическими и психоэмоциональными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Обоснованность положений и выводов обеспечена продуманным дизайном исследования, достаточным для статистического анализа количеством включенных пациентов, наличием групп сравнения, наличием верификации данных для МР-спектроскопии с помощью биопсии. Автор использовал комплекс современных клинических, лабораторных (включая эугликемический КЛЭМП-тест), психометрических (PSM-25, MADRS, шкала Бека) и инструментальных методов.

Для каждой из шести задач исследования были подобраны адекватные методы статистического анализа. Для обработки данных фМРТ применялись актуальные современные программные продукты (SPM на базе Matlab и другие), рекомендованные для нейровизуализационных научных исследований. Эффективность стресс-парадигмы для фМРТ подтверждалась объективным нейрофизиологическим методом – регистрацией кожно-гальванической реакции.

Все шесть сформулированных выводов и четыре практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам и имеют под собой доказательную основу, достоверность которой оценена статистическими методами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных данных основывается на использовании современного высокопольного МР-оборудования (1,5 и 3,0 Тл), применении

адекватных методик обработки данных, наличии репрезентативных группы пациентов, а также корректной статистической обработке с указанием уровня значимости (достоверными считались результаты при $P < 0,05$), а для фМРТ – применением в статистическом анализе наиболее жесткой из коррекций на множественные сравнения (коррекция по семейству ошибок, значимыми считались результаты при $P_{\text{с FWE коррекцией}} < 0,05$).

Научная новизна работы не вызывает сомнения. Разработка методик МРС и фМРТ для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний проводилась впервые.

Впервые разработана методика и проведены исследования соотношения бурой и белой жировой ткани с помощью МР-спектроскопии. До автора диссертации такие работы проводились только на экспериментальных животных. Впервые с помощью МРС установлена взаимосвязь и выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием бурой жировой ткани в надпочечной области и инсулинорезистентностью у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показана возможность МР-спектроскопии для оценки динамики метаболических изменений в жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

Новаторским является и подход к функциональной МРТ. Впервые стрессовое доболевое воздействие электрическим током было обосновано как адекватная парадигма для фМРТ. Впервые методика фМРТ была адаптирована для исследования психоэмоциональных факторов риска болезней сердца. Впервые для таких пациентов были показаны различия в активации островка и деактивации поясной извилины при стрессе, динамика активации дорсолатеральной префронтальной коры при депрессии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы заключается в создании новых неинвазивных диагностических методик, позволяющих исследовать энергетический метаболизм жировой ткани и функциональную активность коры мозга у пациентов с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработанные методики могут быть исследованы в дальнейших междисциплинарных научных исследованиях на стыке кардиологии, неврологии, эндокринологии и лучевой диагностики. Автором разработаны и могут быть внедрены в клиническую работу протоколы МР-спектроскопии печени и жировой ткани в надключичной области; доступный скрининговый КТ-индекс для количественной оценки стеатоза; парадигма фМРТ с доболевой стрессирующей электростимуляцией для объективной оценки нейронального ответа; алгоритм фМРТ-исследования для пациентов с депрессией с заданиями на распознавание эмоции и оценку коннективности в покое.

Практические рекомендации четко сформулированы, их смысл вытекает из фактического материала работы. Внедрение результатов работы в клиническую медицину будет полезным как для врачей в специализированных сердечно-сосудистых центрах, так и в практическом здравоохранении.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика. Основное содержание работы лежит в области диагностики и мониторинга физиологических и патологических состояний с помощью лучевых методов (п. 1). Автором проведено определение новых количественных параметров жировой ткани и функциональной активности мозга (п. 2). Работа направлена на углубленное изучение этиологии и патогенеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с помощью лучевых методов (п. 3). Выполненное междисциплинарное исследование на стыке лучевой диагностики, кардиологии, эндокринологии, психиатрии соответствует п. 8 паспорта специальности. Разработанные диагностические алгоритмы являются программами раннего выявления заболеваний (п. 10).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты диссертации опубликованы в достаточном объеме: всего имеется 33 печатные работы, из которых 7 – в журналах, индексируемых в Scopus; 5 – в

изданиях, входящих в Перечень Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 10 иных научных статей и 11 тезисов международных и российских научных конференций. Все представленные в диссертационной работе результаты имеют ссылки на публикации в печати. Материалы работы были представлены в виде устных и постерных докладов на престижных международных конгрессах (ESR, ESMRMB, ESCR, EAS), что говорит о свидетельствует высоком уровне апробации результатов и о признании научным сообществом результатов исследования.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 201 странице машинописного текста.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, в котором подробно рассмотрено текущее состояние применения методов лучевой диагностики для исследования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализированы текущие публикации по теме работы. Разобраны нерешенные вопросы и аспекты, требующие проведение дальнейших исследований.

Глава «Материалы и методы» (глава 2) подробно описывает дизайн и методологию исследования, группы пациентов, критерии включения/исключения, применяемые методы статистической обработки. Подробно описан протокол выполняемых лучевых исследований, параметры импульсных последовательностей и методика обработки данных.

В главах 3 и 4 представлены результаты собственных исследований. Глава 3 посвящена изучению магнитно-резонансной спектроскопии при жировом гепатозе, сахарном диабете и ожирении. В главе 4 представлена разработка и клиническое испытание функциональной магнитно-резонансной томографии для изучения стресса и депрессии.

Глава 5 (обсуждение) содержит подробный анализ полученных данных, результаты сопоставлены с исследованиями других авторов, показана значимость работы для клинической практики.

Основные положения диссертационной работы представлены в кратком и доступном виде в заключении, которое следует за обсуждением результатов.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и вытекают из содержания работы.

Список литературы представлен 222 источниками, в котором имеется 50 работ отечественных авторов на русском языке и 172 международные публикации на английском языке.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, отражает все ключевые этапы исследования, полученные результаты и выводы. Структура автореферата логична, материал изложен лаконично и содержательно, что позволяет составить полное впечатление о работе.

Все иллюстрации, включенные в автореферат, соответствуют рисункам в диссертационной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Сильными сторонами диссертации являются инновационный научный подход, тщательность разработки методологии, применение гетерогенной группы методов, адекватность выбранных групп пациентов, применение методов верификации и групп сравнения, подробное описание результатов исследования, иллюстрированное достаточным количеством рисунков и таблиц. Рисунки хорошего качества, наглядно демонстрируют смысл текста диссертации. К каждому рисунку имеется подробная и информативная подпись, поясняющая его смысл. Значимые данные обозначены стрелками. Несомненным плюсом работы является тщательный подход к выбору методов статистической обработки, их рациональному применению, что повышает достоверность результатов исследования и обоснованность сформулированных выводов.

В качестве дискуссии в рамках публичного обсуждения работы можно отметить следующие вопросы:

1. В какой мере метод автоматического расчета объема тела с методикой безжировой оценки данных ПЭТ/КТ мог бы быть применим в рамках дальнейших работ по данной тематике?

2. Одномоментный анализ приложений МРТ в режимах подавления сигнала от жира и подавления сигнала от воды, позволит ли дифференцировать бурый и белый жир по степени вакуолизированности последних?

Оформление работы выполнено на высоком уровне, соответствующем ГОСТ и требованием ВАК. Принципиальных замечаний по содержанию работы, выводам и практическим рекомендациям нет.

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

Диссертация полностью 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 года (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 диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Устюжанин Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

заведующий отделением рентгенологических
и радионуклидных методов диагностики,
ФГБУ «Федеральный центр мозга
и нейротехнологий» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор РАН

М.Б. Долгушин

Подпись М.Б. Долгушина заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ «Федеральный центр мозга
и нейротехнологий» ФМБА России,
кандидат медицинских наук



Л.Б. Завалий

« 10 » июня

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России

Адрес: 117513, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10;

телефон: +7 (495) 280-3550; адрес электронной почты: mdolgushin@mail.ru