

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Труфанова Геннадия Евгеньевича 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 публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика

Актуальность выбранной темы диссертационного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти в Российской Федерации и в мире. Несмотря на достигнутые успехи в снижении абсолютных показателей смертности от болезней системы кровообращения, их вклад в общую структуру летальности сохраняется, что указывает на значимость проблемы и необходимость совершенствования подходов к раннему выявлению и формированию стратегий устранения их воздействия.

Кластер метаболических нарушений (неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет 2 типа) и психоэмоциональные расстройства (стресс, депрессия) являются важными модифицируемыми факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение их влияния и разработка методов коррекции содержит потенциал для снижения бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Однако существующие методы оценки этих состояний имеют серьезные ограничения: биопсия печени инвазивна, ее применение в клинической практике ограничено, методика не подходит для динамического наблюдения; позитронно-эмиссионная томография требует дорогостоящего оборудования и радиофармпрепаратов, доступные ПЭТ-системы загружены онкологическими пациентами, для которых такие исследования являются необходимыми; оценка психоэмоциональных факторов риска базируется на субъективных опросниках, тогда как достоверных объективных методов мониторинга их влияния не разработано.

В этом контексте особый интерес представляют инновационные методики магнитно-резонансной томографии – магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия) и функциональная МРТ (фМРТ), которые способны предоставить объективную количественную информацию о метаболизме тканей и функциональной активности головного мозга. Однако, несмотря на давнюю историю и доказанный потенциал, методики для применения МР-спектроскопии и фМРТ у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний не разработаны.

Особое значение работа имеет для развития персонифицированной медицины, предлагая инструменты для тонкой, количественной оценки индивидуальных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционный подход, основанный на констатации наличия ожирения, сахарного диабета 2 типа или депрессии, недостаточен для прогнозирования риска и выбора оптимальной тактики ведения конкретного пациента на ранних стадиях болезней сердца. Внедрение разработанных автором

методик позволяет перейти от качественной диагностики к персонализированному метаболическому и нейрофизиологическому фенотипированию.

Таким образом, существует научная и практическая потребность в проведении исследований, направленных на разработку, оптимизацию протоколов и клиническую апробацию МР-спектроскопии и фМРТ для изучения факторов риска болезней сердца, что и определяет актуальность представленной диссертационной работы.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, основаны на обработке результатов исследования, выполненного на достаточном материале, включающем 292 пациента. Четко сформулированная цель и шесть задач полностью соответствуют теме работы. Выбранные группы участников и методология исследования адекватны поставленным задачам. Автором корректно применены современные методы статистической обработки (t-тест, критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, корреляционный анализ Пирсона, метод Бланда-Альтмана, ROC-анализ, для обработки результатов фМРТ использовалась коррекция на множественные сравнения), что подтверждает достоверность полученных результатов и обеспечивает обоснованность формулируемых на их основе выводов. Верификация результатов МР-спектроскопии печени проведена в сравнении с «золотым стандартом» – биопсией, что значительно повышает обоснованность выводов. Сравнение с данными КТ и независимыми психофизиологическими методами (кожно-гальваническая реакция) дополнительно подтверждает надежность полученных данных.

Все сформулированные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов собственных исследований, аргументированы и обоснованы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Многие аспекты работы являются пионерскими не только в России, но и в мире. В данной работе впервые разработана методика МР-спектроскопии жировой ткани в надключичной области и испытана для исследования у людей *in vivo*.

Автором впервые предложен и верифицирован с помощью МР-спектроскопии количественный КТ-индекс для оценки стеатоза печени.

Впервые с помощью МР-спектроскопии показана взаимосвязь между снижением количества бурой жировой ткани в надключичном депо и развитием инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также продемонстрирована динамика соотношения белой и бурой жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у пациентов с ожирением.

Диссертантом впервые для фМРТ обосновано применение субболевого электростимуляции как стресс-парадигмы с верификацией стрессовой реакции методом кожной гальванической реакции.

Впервые изучены особенности активации/деактивации коры головного мозга при стрессе и депрессии как психоэмоциональных факторов риска болезней сердца, а также установлен возможный нейрофизиологический механизм действия транскраниальной магнитной стимуляции при терапевтически резистентной депрессии.

Достоверность результатов основывается на адекватном задачам исследования выборе репрезентативных групп пациентов, грамотно спланированном дизайне исследования, использованию современного сертифицированного МР-оборудования, грамотному применению методов статистической обработки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания патофизиологических механизмов влияния метаболических и психоэмоциональных факторов риска на сердечно-сосудистую систему с позиции современной нейровизуализации. Полученные результаты могут использоваться в дальнейших исследованиях для разработки стратегий персонализированной медицины, позволяя создавать индивидуальные прогностические модели с выбором тактики лечения и мониторингом эффективности, которые основаны на объективных параметрах, которые могут быть выявлены на ранних доклинических стадиях на уровне факторов риска.

Практическая ценность диссертации не вызывает сомнения. Разработанные и валидированные протоколы МР-спектроскопии печени и надключичной области могут быть рекомендованы для неинвазивного мониторинга эффективности лечения пациентов с НАЖБП, ожирением и СД2 в специализированных центрах. Предложенный и подтвержденный с помощью МР-спектроскопии КТ-индекс соотношения плотности печени и селезенки позволяет количественно оценивать стеатоз печени в учреждениях, где МР-спектроскопия недоступна.

Разработанные методики фМРТ для исследования психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний предоставляют врачам-рентгенологам и клиницистам инструментарий для объективной диагностики и мониторинга эффективности лечения психоэмоциональных расстройств у кардиологических пациентов. Полученные данные об изменении коннективности лобной коры и лимбической системы под влиянием транскраниальной магнитной стимуляции создают основу для разработки новых неинвазивных методов коррекции неблагоприятного влияния стресса и депрессии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 1-3, 8, 10 паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

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

Результаты диссертационного исследования получили широкое и полноценное освещение в научной печати. По теме диссертации опубликовано 33 печатных работы, в том числе 5 оригинальных статей в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 7 статей, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК РФ, 10 иных статей по теме диссертационной работы и 11 публикаций тезисов научных конференций. Публикации в полной мере отражают основные научные положения и выводы диссертации.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому принципу, изложена на 201 странице машинописного текста, содержит 40 рисунков и 21 таблицу. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 222 источников.

Научное исследование проводилось в отделе томографии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова, однако включение пациентов в исследование проводилось помимо НМИЦК им. академика Е.И. Чазова в клинике Е.М. Тареева и в клинике психосоматической медицины Сеченовского университета, в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Минздрава РФ, а группа с терапевтически резистентной депрессией набиралась в центральной клинической психиатрической больнице им. Ф.А. Усольцева.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим литературным медицинским языком. Содержит анализ современной литературы по факторам риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, текущему состоянию диагностики и выполненным исследованиям по изучению методик МР-спектроскопии и фМРТ. Раскрыта степень разработанности темы. Заключение к обзору литературы суммирует приведенные данные и отмечает факторы, свидетельствующие о важности данного исследования.

В главе «Материалы и методы» отражены структура и дизайн работы, критерии включения и исключения, дана характеристика исследованных пациентов. Автором были выделены 6 групп пациентов, которым выполнялись исследования, включающие МР-спектроскопию, фМРТ. Подробно описана методология исследования и каждый из используемых методов, объяснены примененные методы анализа данных и статистической обработки.

В работе был использован дизайн проспективного комбинированного обсервационного исследования, что является оптимальным для методологических работ, в которых изучаются возможности методов лучевой диагностики.

В научном исследовании объединены элементы когортного исследования (изучались возможности МР-спектроскопии печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, функциональной

МР-томографии у пациентов с депрессией на фоне лечения в сравнении с контрольной группой без депрессии), поперечного кросс-секционного исследования (анализировалось соотношение белого и бурого жира у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и была установлена его связь с инсулинорезистентностью, сравнивались диагностические возможности МР-спектроскопии с биопсией и КТ, разрабатывалась и опробовалась методика фМРТ со стрессовым воздействием электрическим током у пациентов ИБС и контрольной группой здоровых добровольцев) и продольного исследования динамических серий (изучались возможности МР-спектроскопии для мониторинга содержания белого и бурого жира у пациентов с ожирением на фоне лечения, анализировались особенности активности коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после лечения методом транскраниальной магнитной стимуляции).

Результаты собственных исследований изложены в двух главах, понятным языком, имеют табличное и визуальное представление полученных данных с объяснением материала.

Методика выполнения МР-спектроскопии была разработана и настроена таким образом, который позволил ее применять как для количественного расчета содержания жира в печени, так и для определения соотношения белой и бурой жировой ткани в надпочечном жировом депо. Была выполнена верификация результатов МР-спектроскопии в сравнении с биопсией, что подтвердило ее высокую точность. Для КТ был предложен индекс жировой ткани в печени, который показал высокую корреляцию с МР-спектроскопией, и может быть рекомендован к применению в учреждениях, где недоступно выполнение МР-спектроскопии. Разработана методика фМРТ для исследования психических процессов, адаптирована и настроена для изучения стресса и депрессии. Применение субболевого электростимулирования в качестве стрессового воздействия при фМРТ было обосновано, а ее способность вызывать острую стрессовую реакцию была подтверждена с помощью кожной гальванической реакции.

Функциональная МРТ стрессовым воздействием электрического тока у пациентов с ИБС позволила выявить зону активации коры головного мозга в правой островковой коре и деактивации в передней поясной и левой верхнемедиальной лобной коре, отсутствующие при аналогичном исследовании в группе здоровых добровольцев. Это может говорить о ключевой роли островка как промежуточного элемента влияния головного мозга при стрессе на сердце, что находит косвенное подтверждение и в единичных других научных работах на эту тему. Деактивация передней поясной и верхней медиальной лобной извилин свидетельствует о более низкой эмоциональной реакции в ответ на острое стрессовое воздействие у пациентов, более вероятно, по причине эмоциональной перегрузки на фоне подверженности более высокому уровню хронического стресса в группе пациентов с ИБС.

У пациентов с депрессией наблюдалась избыточная активация дорсолатеральной префронтальной коры при выполнении задания на распознавание выражений лиц с различными эмоциями, что отражает повышенную когнитивную работу мозга по интерпретации эмоциональной

информации, а также неспецифическая гиперреактивность зрительной затылочной коры. В результате лечения наблюдалось снижение интенсивности активации в ответ на распознавание положительных и отрицательных эмоций, что приблизило характер функционирования лобной коры к тому, что наблюдалось в группе контроля. В группе лиц без депрессии наблюдалась более выраженная активация лобной коры в ответ на распознавание нейтральных лиц, чем при анализе радостных или грустных. Кроме того, в группе контроля была выявлена активация коры левого островка и левой миндалины, не наблюдавшаяся у депрессивных пациентов ни до лечения, ни во второй точке на фоне клинического улучшения. Это позволило предположить взаимосвязь миндалины, островка и лобной коры, нарушение которой при депрессии может быть важным звеном патогенеза, а также подчеркнуть роль островка при психоэмоциональных факторах риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

При исследовании пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после комбинированного лечения, включающего стандартную лекарственную терапию и транскраниальную магнитную стимуляцию, было продемонстрировано не только значимое уменьшение гиперактивации префронтальной коры при распознавании лиц с различными эмоциями, но и ослабление патологической функциональной связи между ключевым узлом сети пассивного режима (медиальной префронтальной корой) и лимбической системой (задней поясной извилиной), что свидетельствует о нормализации функционирования сети пассивной работы мозга на фоне нейромодуляции и устранении избыточного влияния лобной коры на зону регуляции эмоций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полном объеме отражает основное содержание диссертационной работы. В нем четко сформулированы цель и задачи, представлены дизайн исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Структура и логика автореферата полностью соответствуют тексту диссертации, что позволяет получить целостное представление о проведенной работе.

Личный вклад соискателя при выполнении диссертационного исследования

Автору принадлежит определяющая роль на всех этапах выполнения диссертационной работы. Им лично разработана идея исследования, определены цели и задачи, осуществлено планирование дизайна и методологии. Автор лично разработал методику МР-спектроскопии печени и жировой клетчатки в надключичной области. Методика фМРТ разрабатывалась автором совместно при участии психофизиологов (для исследования стресса) и психиатров (при изучении депрессии). Все исследования МР-спектроскопии и фМРТ, обработка и анализ полученных результатов, применение методов статистической обработки, написание рукописи диссертации и автореферата, подготовка иллюстративного материала проводились соискателем самостоятельно.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести: комплексный междисциплинарный подход на пересечении лучевой диагностики, кардиологии, эндокринологии, гепатологии, неврологии и психиатрии; высокий методический уровень планирования исследования и грамотность выбора методов статистической обработки; разработку оригинальных парадигм для фМРТ у пациентов с факторами риска болезней сердца; несомненную научную новизну и потенциал как для внедрения результатов диссертации в клиническую практику, так и для дальнейших научных исследований.

Принципиальных замечаний по содержанию работы и оформлению диссертации нет. В качестве публичного обсуждения работы хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какая индукция магнитного поля томографов (1,5 или 3,0 Тесла) является преимущественной для проведения МР-спектроскопии? Каким оборудованием целесообразно оснащать сердечно-сосудистые центры, чтобы иметь возможность выполнять МР-спектроскопию печени и жировой ткани?

2. Разработанные методики фМРТ предложены для изучения психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В каких еще областях медицины они могут найти применение?

3. Есть ли, по Вашему мнению, перспективы для более широкого внедрения методик МР-спектроскопии и фМРТ для скрининга у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний?

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 публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, является законченной 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 внедрены 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.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии исследования и достоверности полученных результатов, полноте публикаций диссертационная работа 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 докторским диссертациям, а её автор Устюжанин Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор



Труфанов Геннадий Евгеньевич

(специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика; 3.1.10. Нейрохирургия)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных.

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru; trufanovge@mail.ru

Подпись Труфанова Г.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Подшивин Александр Олегович

«03» июня 2026 года

Сведения о медицинской организации:

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

Сокращенное название организации: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru