

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «УГМУ Минздрава России» Дмитриева Анатолия Николаевича на диссертационную работу Шулькиной Софьи Григорьевны «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия», представляемую на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 –внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационной работы.

Представленное автором научное исследование, бесспорно является актуальным и своевременным в силу того, что ожирение в настоящее время представляет серьезную медико-социальную проблему в большинстве развитых стран мира, принявший характер пандемии. При этом, несмотря на активное и всесторонне ее изучение, проблема далека от разрешения. Распространенность ожирения в России соответствует общемировым тенденциям и составляет около половины населения (47% у мужчин и 52% у женщин). Ожирение отягощает течение ассоциированных с ним заболеваний и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ассоциированной с ними хронической болезни почек. В то же время, остаются дискутабельными дефиниции фенотипы ожирения; отсутствует единое мнение о патогенетических механизмах, лежащих в основе формирования метаболически здорового фенотипа ожирения, его значении в развитии ренальной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений, что определяет актуальность, изучаемой диссертантром проблемы.

Изучение генетической предрасположенности к развитию ожирения является перспективным направлением современной медицины, определяемых рамками «Медицины 4 П». Особый интерес представляет исследование кандидатных генов, однонуклеотидные замены в локусах которых, могут определять риск развития ожирения и оказывать влияние на формирование кардиоренального континуума.

Накопленный опыт свидетельствует о том, что снижение массы тела, как правило, приводит к позитивным изменениям показателей всех метаболических факторов и факторов риска. Несмотря на то, что данные современных публикаций свидетельствуют о позитивном влиянии редукции массы тела у больных ожирением на проявления клубочковой дисфункции и альбуминурии, до сих пор не определено её влияние на канальцевые нарушения.

В этой связи диссертационная работа С.Г. Шулькиной, посвященная изучению патогенетических факторов, определяющих развитие различных

фенотипов ожирения и установлению их связи с доклиническими маркерами почечного повреждения, является актуальным научным исследованием, представляющим не только теоретический интерес, но и вносящим несомненный вклад в решение конкретных задач практической медицины.

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

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов несомненна. Представленная диссертация выполнена на достаточном клиническом материале, оформлена по традиционному плану, в соответствии с требованиями ВАК. Для решения поставленных задач выбраны современные методики, позволяющие достичь поставленной цели. Все пациенты прошли генетическое и комплексное общеклиническое, лабораторное, инструментальное обследование (исходно и через 6 месяцев лечения). Для проведения сравнительного анализа обследовано 170 пациентов, логично разделенных на 3 группы, и 100 здоровых респондентов, что представляется достаточным для получения достоверных результатов исследования.

Работа проведена на высоком методическом уровне с исследованием генетических и множества гормонально-метаболических показателей, нарушения которых играют важную роль в развитии ожирения, проведен анализ корреляции выявленных нарушений с особенностями вегетативного статуса у больных с разными фенотипами ожирения; изучен широкий спектр маркеров доклинического клубочкового и канальцевого повреждения. Грамотная статистическая обработка с использованием параметрических и непараметрических методов позволяет считать обобщения автора правомерными.

Основные научные положения, выносимые на защиту, ориентированы на раскрытие содержания выполненной диссертационной работы и полностью раскрывают содержание поставленных задач. Выводы и практические рекомендации изложены последовательно и логично и вытекают из полученных результатов.

Личный вклад автора в исследование значителен и заключается в разработке протокола научно-исследовательской работы, определении её цели и задач, а также в создании собственной концепции: автором лично проведен набор клинического материала, создана база данных, осуществлены статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов, сформулирована собственная концепция развития фенотипов ожирения и формирования кардиоренального континуума.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация С.Г. Шулькиной является самостоятельным законченным научным исследованием, выполненным на достаточном по объему клиничес-

ском материале с оценкой исходных клинико-лабораторных и инструментальных параметров у больных с разными фенотипами ожирения и их динамики под влиянием 6-месячной комплексной терапии.

Несомненную научную новизну представляют данные сравнительного анализа состояния почек у больных с различными фенотипами ожирения, основанного на изучении современного спектра доклинических маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции, а также разработка математического модуля для оценки формирования ранней ренальной дисфункции у больных с осложненным фенотипом ожирения.

Аргументирована целесообразность определения генетических вариантов полиморфизма гена IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) с целью определения риска развития ожирения и АГ. Несомненно важным представляется установленные ассоциации развития метаболически осложненного ожирения, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции с носительством СС-варианта гена VEGFA (G634C), CG- варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA- варианта TNF- α (G308A).

Показано, что комплексная терапия способствовала как снижению массы тела, улучшению метаболических параметров, достижению целевых значений уровня артериального давления, уменьшению адипоцитокиновой активации, проявлений эндотелиальной дисфункции, так и улучшению показателей клубочковой и канальцевой функции почек.

Определены предикторы эффективного снижения массы тела у больных с ожирением; разработан способ прогнозирования эффективности снижения массы тела по индексу свободного лептина, подтвержденный патентом на изобретение.

Научная новизна также подтверждается поддержкой работы ГРАНТами РФФИ 10-04-96103-р_урал_a, РНФ 14-15-00809.

Степень достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается современными методами обследования, репрезентативностью形成的 групп пациентов и корректной статистической обработкой полученного материала.

Оценка практической значимости

Полученные результаты и выдвинутые автором положения имеют значение для практической медицины. Автором разработан и представлен комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с различными фенотипами ожирения и вариантами кардиоренальных взаимодействий.

Результаты научной работы нацеливают практических врачей на необходимость исследования композитного состава тела больных ожирением с акцентом на долю активной клеточной массы и объем общей и внеклеточной

жидкости, изменение которых сопряжено с дисрегуляцией уровня артериального давления и тубулярной функции почек.

Персонифицированный подход к профилактике ожирения предполагает желательность генетического анализа для установления предикторов развития ожирения – носительство GA-варианта гена TNF- α (G308A), GG-варианта гена IL-6 (C174G), GG-генотипа гена ADRB2 (Arg16Gly).

Сделанный в работе акцент на необходимости достижения целевых значений уровня артериального давления и редукции массы тела $>5\%$, но менее 15% за 6 месяцев комплексной терапии, обоснован данными о достоверной оптимальности регресса метаболических нарушений, адипоцитокиновой активации для улучшения показателей эндотелиальной и ренальной функции.

Несомненно, значимым результатом рассматриваемой работы представляется обоснованная полученными данными перспектива решения проблемы в плане долгосрочного прогноза.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа С.Г. Шулькиной выполнена в традиционной манере и состоит из введения, 7 глав (из них 5 - результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 290 наименований работ, в том числе 123 отечественных и 167 иностранных. Текст работы, иллюстрированной 85 рисунками и 58 таблицами, размещен на 285 страницах машинописного текста.

Во введении представлена актуальность изучаемой проблемы, четко обозначена цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы с акцентом на сущности собственной концепции.

Обзор литературы (глава 1) всесторонен, аналитичен по форме и содержит достаточное количество современных публикаций. Автором отражены современные представления о проблеме и выделена нерешенная их часть.

Вторая глава представлена четко построенным дизайном, содержит подробную характеристику пациентов, тщательно подобранных с удачно выбранными критериями «включения» и «не включения» в исследование. Выбор диагностических методов корректен, своевременен и позволяет полно раскрыть суть сформулированных задач исследования.

Результаты собственного исследования представлены в 5 главах с детальным описанием полученных результатов, выявленных взаимосвязей и тенденций. Изложение материала грамотное, последовательное. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Каждая глава заканчивается кратким резюме, облегчающим восприятие материала.

В заключительной части диссертационной работы проанализированы взаимосвязи генетических, гормональных и метаболических факторов с дисфункцией почек и сделан акцент на результатах, положенных в основу собственной концепции развития фенотипов ожирения и формирования кардиоренального континуума.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам и подчеркивают актуальность, научную значимость и практическую ценность проведенного исследования.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям соответствующего государственного стандарта.

Автором опубликовано 36 научных работ, в том числе 19 – в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертационных исследований, 9 - в журналах индексируемых в Scopus, 1- в системе WoS, Pub Med.

В целом оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет. Ряд замечаний к тексту, носящих технический и стилистический характер, представляются несущественными и не снижают общую высокую оценку работы.

Подчёркивая эрудицию автора в изучаемой проблеме и её знания в области внутренних болезней, отмечая добросовестность в сборе, обработке и осмысливании материала, не умаляя достоинств этой многоплановой работы, полагаю возможным задать автору несколько вопросов, как личного, так и дискуссионного характера, возникших при прочтении диссертации:

1. Чем объясняется невнимание к результатам генетических исследований, в том числе больных ожирением, содержащихся в монографии В.С. Баранова «Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины» (СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.: ил.), в которой указывается на наличие 50 генетических маркёров ожирения?
2. За чей счет проводились дорогостоящие генетические исследования?
3. Какова реальная возможность исследования генетических маркеров и лабораторных показателей метаболической активности жировой ткани в повседневной клинической практике?
4. Что нового предполагается Вами для включения в комплекс лечебно-профилактических мероприятий при установлении фенотипа ожирения и повышенной метаболической активности жировой ткани?

Заключение

Диссертационная работа Шулькиной Софии Григорьевны «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа

ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия» является законченным, самостоятельным исследованием, в котором решена актуальная проблема внутренних болезней – выявление особенностей формирования фенотипа ожирения с развитием до-клинической ренальной дисфункции и оценкой эффективности терапевтического вмешательства.

По актуальности, объему представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и степени их практической значимости, диссертационная работа Шулькиной Софьи Григорьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения ВАК Министерства образования РФ «О порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакциях от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04- внутренние болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры факультетской терапии и
эндокринологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук *Дмитриев Анатолий Николаевич*

Подпись проф. Дмитриева А.Н.

заверяю:

Начальник УК ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России

Петренюк Владимир Дмитриевич

02.09.2018г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, дом 3.

Телефон: +7(343)214-56-52

Факс: +7 (343) 371-00-64

e-mail: usma@usma.ru