



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д. б. н., профессор
Д.В. Ребриков
10.09.2018
2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Шулькиной Софии Григорьевны на тему «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Ожирение как универсальный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии является значимой медико-социальной проблемой. Согласно популяционных исследований INTERHEART и INTERSTROKE ожирение является модифицируемым фактором риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда. Наличие избыточной массы тела, ожирения вносит негативный вклад в формирование сахарного диабета, онкологической патологии, заболеваний опорно-двигательного аппарата. При этом повышение социальной обеспеченности населения приводит к росту встречаемости ожирения, увеличению его значения в сокращении здоровой жизни, росту смертности.

Интригующим вопросом терапии в последние годы стал феномен метаболически здорового ожирения, который по данным ряда наблюдений не связан с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом и, вероятно, может служить моделью для понимания неоднородности метаболических процессов в развитии ожирения. Стратегически важным направлением современной медицины является понимание генетических основ формирования патологических состояний, в том числе ожирения. Генетическое консультирование является плацдармом будущей профилактической и

персонализированной медицины, когда на уровне отсутствия клинических проявлений факторов риска, таких как ожирение и артериальная гипертензия возможно будет предупредить их возникновение за счет актуализации позитивных немедикаментозных эпигенетических программ.

С другой стороны необходимо исследование патофизиологических механизмов, определяющих переход от метаболически здорового к метаболически осложненному ожирению, так как понимание данных изменений будет основой для профилактических и лечебных вмешательств на основе индивидуального подхода для пациентов с уже имеющимся ожирением. Накоплен достаточный материал по гормональным, метаболическим особенностям фенотипов ожирения, однако он требует осмысления, конкретизации в виде алгоритмов или моделей для применения в клинической практике.

В настоящее время взаимосвязь ожирения с сердечно-сосудистой патологией, в том числе артериальной гипертензией является достаточно изученным вопросом. Однако характер почечной дисфункции у пациентов с ожирением, особенно у лиц с метаболически здоровым ожирением является малоисследованной проблемой.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Шулькиной С.Г., посвященная изучению вклада метаболических, гормональных и генетических факторов в формирование фенотипа ожирения, почечной дисфункции, с определением алгоритма прогнозирования трансформации благоприятного метаболически здорового ожирения в фактор сердечно-сосудистого риска и оценке динамики выявленных изменений после курса комплексной терапии, представляет несомненный практический и научный интерес.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема диссертации утверждена Ученым советом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 27.01.2016 г. Номер государственной регистрации темы 115030310059. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, а ее результаты вошли в отчеты по НИР университета. Исследование проводилось в рамках государственного задания №115030310053.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Шулькиной С.Г. проведена комплексная оценка гормональной активности жировой ткани, ее связи с обменно-метаболическими параметрами с учетом состояния эндотелия, композитного состава тела гендерных

различий. Впервые установлена неоднородность метаболически здорового фенотипа ожирения с учетом наличия инсулинерезистентности и лептинерезистентности. Продемонстрирован вклад адипоцитокиновой активации жировой ткани, эндотелиальной дисфункции в формирование доклинического почечного повреждения.

Несомненный интерес и научную новизну представляет сравнительная оценка состояния почек у больных с разными фенотипами ожирения с изучением современного спектра доклинических маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции.

Аргументирована целесообразность определения генетических вариантов полиморфизма гена IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) для определения риска развития ожирения и артериальной гипертензии. Установлены ассоциации полиморфизма генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) с уровнем маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиометаболических факторов, функционального состояния почек и почечного повреждения.

Определены предикторы эффективного снижения массы тела у больных с разными фенотипами ожирения.

Научная новизна также подтверждается поддержкой работы ГРАНТами РФФИ 10-04-96103-р_урал_a, РНФ 14-15-00809, а также получением патента на изобретение (№ 2646819 Российская Федерация, G01N 33/48).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение патогенеза формирования фенотипа ожирения и доклинической ренальной дисфункции с учетом взаимосвязи метаболических, гормональных и генетических факторов с оценкой эффективности комплексного терапевтического воздействия в динамике (содержание пунктов 2, 3, 4 Паспорта специальности 14.01.04 — внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные автором результаты расширяют современные представления о закономерностях развития различных фенотипов ожирения.

Исследован паттерн генов, который определяет формирование фенотипа ожирения и артериальной гипертензии, так генетическими факторами риска развития ожирения следует считать носительство GA- вариантов гена TNF- α (G308A), GG-варианта гена IL-6 (C174G), GG-генотипа гена ADRB2 (Arg16Gly). Носительство CC-варианта гена VEGFA (G634C),

CG- варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA- варианта TNF- α (G308A) ассоциировано с развитием метаболически осложненного ожирения, АГ и ренальной дисфункции, дополнительным фактором риска развития АГ является носительство TT- генотипа CYP11B2 (C-344T).

Определены критерии оптимальной, в том числе нефропротективной скорости снижения веса тела у лиц с ожирением. Установлены лабораторные и инструментальные предикторы эффективного снижения веса тела в виде индекса свободного лептина, а у пациентов с метаболически осложненным ожирением в качестве таковых рекомендовано рассматривать пороговые значения резистина, долю активной клеточной массы сывороточные уровни CRP-hs, TNF и VEGF. Выявлены количественные и временные признаки угрожаемой по прогрессированию тубулярной дисфункции скорости снижения веса.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Работа имеет прикладной характер, так как решает вопросы диагностики и ведения пациентов с ожирением. Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в работе врачей терапевтов, эндокринологов амбулаторно-поликлинического и стационарных звеньев, в практической деятельности врачей, оказывающих профилактическую помощь населению, а также использоваться при обучении студентов медицинских ВУЗов, ординаторов и слушателей факультетов последипломного образования. К настоящему моменту результаты работы внедрены в практику врачей ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть №1», ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №2», ГБУЗ «Пермский краевой центр медицинской профилактики», ООО «Генезис», ООО «Поликлиника кластера Фотоника», ООО «Евромед» г. Перми и в учебный процесс кафедр поликлинической терапии, эндокринологии и клинической фармакологии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Диссертантом было проведено простое, открытое, рандомизированное исследование. Научные положения, выводы, рекомендации и заключения, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований. Обследовано 300 пациентов, обратившихся на амбулаторный прием с целью снижения массы тела, из которых были сформированы 3 группы наблюдения, общей численностью 170 больных, группу контроля составили 100 практически здоровых лиц. Период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которого больные получали комплексную терапию ожирения и

артериальной гипертензии. В конце исследования всем пациентам было проведено повторное комплексное обследование с учетом поставленных задач.

Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. При обследовании пациентов использованы современные методы, позволяющие решить поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам и вытекают из полученных результатов собственных исследований. Практические рекомендации представлены четко, и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Достоверность полученных в ходе исследования результатов определяется достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования, использованием необходимых методов статистического анализа для обработки полученных данных.

Оценка содержания диссертации в целом, замечания по оформлению

Диссертация написана в классическом стиле и включает в себя следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 290 источников, из которых 123 отечественных и 167 иностранных авторов. Работа иллюстрирована достаточным числом рисунков (85) и таблиц (58), логично связанных с текстом работы. Дизайн работы удачно построен, хорошо воспринимается и представляется оптимальным для решения поставленной цели и задач.

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, четко сформулированы его цель и задачи, раскрыты научная новизна работы и практическое значение полученных результатов, представлены основные положения, выносимые на защиту, методология и использованные методы исследования, степень достоверности и апробация полученных результатов на семинарах и конференциях, внедрение их в учебный, научный и лечебный процесс на базе учреждения, где выполнялась диссертационная работа, описан личный вклад автора в проводимом исследовании.

Обзор научной литературы отражает спорные и малоисследованные аспекты проблемы ожирения, его фенотипов; вклад ожирения в развитие почечной дисфункции. Раздел, посвященный описанию новых генетических маркеров в развитии такого фактора кардиоваскулярного риска как ожирение, обосновывает целесообразность их применения в клинике внутренних болезней.

Изложение полученных автором результатов обосновывает выводы и практические рекомендации работы, включает иллюстративный материал в виде графиков, таблиц, рисунков. Адекватное применение современных статистических методов анализа

подтверждает концепцию, предложенную автором. В заключении автор приводит детальное обсуждение полученных результатов, сопоставляя их с данными литературных источников. Поставленные цель и задачи решены полностью, научные положения и выводы аргументированы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично следуют из содержания диссертации. Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

Таким образом, научное исследование С.Г. Шулькиной представляет завершенное научное исследование.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, логично структурирован, содержит изложение важных результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ, в том числе 19 в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, из них 6, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; 4 статьи в международных журналах, входящих в международные базы и системы цитирования.

Заключение

Диссертационная работа Шулькиной Софьи Григорьевны «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия», выполненная на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, под руководством доктора медицинских наук, профессора Смирновой Елены Николаевны является самостоятельным, завершенным, научно-квалификационным трудом, отражающим новый взгляд на формирование фенотипа ожирения, с учетом гормонально-метаболических и генетических факторов, в работе на современном методическом уровне изучены особенности доклинического повреждения почек у больных с разными фенотипами ожирения, проведена оценка эффективности комплексного терапевтического воздействия на кардио-метаболические и ренальные параметры с установлением предикторов эффективной редукции массы тела, что имеет существенное значение в клинике внутренних болезней.

Работа полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 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 диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Шулькиной С.Г. «Метаболические, гормональные и генетические факторы в формировании фенотипа ожирения, их значение в развитии почечной дисфункции и эффективность терапевтического воздействия» был обсужден и одобрен на заседании кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова России «10» сентября 2018 г., протокол № 8.

Зав. кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

«10» сентября 2018 г.

Потешкина Наталия Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Потешкиной Н.Г. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук **доцент**



Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, улица Островитянова, 1.
Тел: +7(495)434-03-29, +7 (495) 434-61-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru