

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной терапии Боровковой Натальи Юрьевны 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

В последние десятилетия отмечается значительный рост ожирения в общей популяции населения развитых стран. В свою очередь известно, что ожирение, наряду с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом и хронической болезнью почек, является значимым фактором сердечно-сосудистого риска. При этом повышение массы тела само приводит к развитию гипертензивного синдрома, нарушению углеводного обмена и пагубно сказывается на функциональном состоянии почек. Вместе с тем интимные механизмы влияния ожирения на почки остаются до конца не изученными. Не определена роль различных фенотипов ожирения в формировании почечной дисфункции.

В исследованиях показано, что наличие ожирения ассоциируется с изменениями показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурией. Но указанные маркеры, как правило, отражают уже более поздние стадии нарушения функционального состояния почек. А роль современных биомаркеров почечного повреждения при ожирении практически не изучалась. Нет данных о генетических предикторах формирования доклинического нарушения функционального состояния почек при ожирении. Все это, в свою очередь, может быть полезным для подбора персонализированного лечения для предотвращения сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также прогрессирования заболевания.

Важно отметить, что ожирение часто сочетается с патофизиологическими процессами, ассоциированными с другими состояниями, такими как АГ, нарушения углеводного обмена, атеросклероз, способствующих прогрессированию ренальных нарушений. Прогностически наиболее неблагоприятным является метаболически осложненное ожирение, однако наибольший интерес исследователей вызывает особый фенотип — метаболически здоровое ожирение, характеризующийся низким риском сердечно-сосудистых осложнений. На сегодняшний день нет единого мнения о значении метаболически здорового фенотипа ожирения в формировании почечной дисфункции.

Стратегически важным направлением профилактической медицины является генетическое консультирование. Понимание генетических основ хронических неинфекционных заболеваний, в частности ожирения и АГ, может способствовать разработке новых и усовершенствованию существующих программ профилактики и терапии.

Учитывая вышеизложенное необходимо подчеркнуть, что диссертационная работа С.Г. Шулькиной, посвященная изучению фенотипа ожирения у лиц трудоспособного возраста с установлением генетических предикторов и определением патогенетических связей между компонентами кардиоренального континуума с оценкой эффективности терапевтического воздействия в динамике является важным направлением проведения научных исследований, имеющих практическое значение для современного здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Целью настоящего исследования явилось изучение вклада основных патогенетических факторов в формировании фенотипа ожирения, определение взаимосвязей гормонально-метаболических и генетических

параметров с маркерами ренальной дисфункции у этих больных с оценкой эффективности терапевтического воздействия в динамике.

Диссертационная работа выполнена на достаточном числе наблюдения. Оно включало 170 пациентов. Из них 90 пациентов с осложненным ожирением в сочетании с АГ, 50 – с метаболически здоровым ожирением и 30 больных с АГ без ожирения. Так же было взято 100 практически здоровых лиц, а 166 пациентов обследовано в динамике после лечения. Автором сформирован логичный и четкий дизайн исследования, состоящий из четырех этапов. Это позволило четко сформировать группы исследуемых для их подробного и всестороннего анализа.

Результаты работы убедительны, статистически значимы и четко документированы. Для решения заявленных задач избраны современные и инновационные методики, оптимально отвечающие на вопросы, поставленные в диссертационной работе. Все пациенты подверглись, общеклиническому, генетическому, лабораторному и инструментальному обследованию.

Наименование темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание выполненной диссертационной работы и согласуются с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из материалов исследования, демонстрируют достижение автором поставленной цели.

Личный вклад автора в исследование несомненен и заключается в генерации идеи, разработке концепции, планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, наборе клинического материала, проведении и анализе клинических лабораторных, инструментальных исследований, наблюдении пациентов в динамике, обработке статистических данных и обобщение полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация С.Г. Шулькиной является самостоятельным законченным научным исследованием, выполненным на достаточном по объему клиническом материале с оценкой исходных клинико-лабораторных и инструментальных параметров у больных с разными фенотипами ожирения и их динамики на фоне 6-месячной комплексной терапии.

Результаты, полученные в ходе исследования, не противоречат литературным данным по изучаемой тематике, представленных в независимых источниках. Доверие к полученным данным обеспечено использованием в работе современных методов исследования. Грамотная статистическая обработка с использованием параметрических и непараметрических методов, ROC-анализа, множественного регрессионного анализа позволяет считать обобщения автора правомерными.

Несомненную научную новизну имеет представленная собственная научная концепция о формировании фенотипа ожирения. Получены данные, указывающие на различие в патогенетических механизмах формирования повреждения почек у больных с метаболически здоровым и осложненным ожирением и у пациентов с артериальной гипертензией без ожирения. Разработан с применением метода регрессионного анализа математический модуль для оценки формирования ранней ренальной дисфункции у больных с осложненным ожирением. Установлено, что эффективность ответа на терапевтическое вмешательство определяется исходной степенью воспаления жировой ткани, что требует дифференцированного подхода к терапии.

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

Работу характеризует квалифицированное обсуждение полученных результатов, свидетельствующее о глубоком понимании изучаемой проблемы и владении полученным материалом.

Оценка практической значимости

Полученные в данной работе результаты и положения имеют значение для практической медицины. Автором разработан и представлен комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с разными фенотипами ожирения с учетом кардиоренальных взаимодействий.

Обоснована целесообразность проведения генетического анализа полиморфизма генов IL6 (C174G), TNF α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), носительство которых является дополнительным фактором риска развития ожирения и АГ. Для определения дополнительного предиктора риска развития ожирения показана важность определения носительства полиморфизма гена адренергического рецептора 2 типа ADRB2 (Arg16Gly), а для развития АГ – полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 (C-344T).

У пациентов с метаболически здоровым фенотипом ожирением, для персонализированного подбора программы профилактики и лечения, с целью выявления группы высокого риска развития осложненного ожирения, предложено определять уровень резистина. Разработан математический модуль для оценки ранней ренальной дисфункции у больных с разными фенотипами ожирения, позволяющий определить дифференцированный подход к медикаментозной терапии больных с ожирением и снизить частоту развития ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

У больных с ожирением, снижающих вес в быстром темпе (более 15% от исходного веса за 6 месяцев), для выявления доклинической тубулярной дисфункции предложено определять мочевую экскрецию цистатина С.

Результаты проведенного исследования непосредственно относятся к практической медицине.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа С.Г. Шулькиной выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, 7 глав (из них 5 - результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Последний содержит 290 источников (123 отечественных и 167 иностранных). Работа содержит 285 страниц машинописного текста. Она имеет 85 рисунков и 58 таблиц. Необходимо отметить аккуратное оформление работы и хорошо представленный иллюстративный материал, что облегчает восприятие материала.

Во введении представлена актуальность изучаемой проблемы, четко обозначена цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В главе I автор провела подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Он содержит достаточное количество современных публикаций. В нем обсуждаются современные представления о вкладе ожирения в формирование кардиоренальной коморбидности и современная стратегия кардионефропротекции в терапии ожирения.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В ней представлен четко построенный дизайн, подробная характеристика пациентов и методы исследования. Выбор диагностических методов корректен, своевременен и соответствует поставленным задачам исследования. Рационально представлена схема лечения пациентов.

Третья глава посвящена углубленному изучению групп наблюдения с анализом метаболических, гормональных и вегетативных нарушений с учетом гендерных особенностей.

В четвертой главе обсуждается патогенетическая связь хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции с гормонально-метаболическими параметрами у больных с разными фенотипами ожирения.

Пятая глава посвящена углубленному изучению клубочковой и канальцевой дисфункции у больных с разными фенотипами ожирения с использованием широкого спектра современных методов исследования доклинического ренального повреждения.

В шестой главе представлен анализ носительства полиморфизма генов IL6 (C174G), TNF α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) И ADRB2 (Arg16Gly) у больных с ожирением и их связь с гормонально-метаболическими параметрами и функциональным состоянием почек.

Седьмая глава отражает влияние комплексной терапии на клинические, гормонально-метаболические характеристики и функциональное состояние почек у больных с ожирением.

Изложение материала написано хорошим литературным языком, логичное, последовательное. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Каждая глава заканчивается кратким резюме. Все это облегчает восприятие материала.

В заключительной части диссертационной работы проанализированы основные взаимосвязи со ссылкой на работы других авторов и их результаты.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из предыдущего текста работы, соответствуют поставленным задачам и полностью отражают актуальность 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 несущественных замечаний не снижает общую высокую оценку работы. Это, прежде всего, касается большого объема диссертационного материала. Но с учетом выполнения автором поставленных задач и использованием ряда современных методик, описанных в исследовании, данный объем диссертационной работы несомненно оправдан.

В качестве дискуссии хотелось бы задать автору ряд вопросов:


1. Какие антигипертензивные препараты можно порекомендовать в дополнение к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и антагонистам кальция при АГ у больных с ожирением и нарушением функционального состояния почек для достижения целевых уровней артериального давления?
2. С учетом того, что при хирургическом лечении ожирения может быть быстрая и интенсивная потеря массы тела, что бы Вы порекомендовали использовать для защиты функционального состояния почек у таких больных?


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» является законченным, самостоятельным исследованием, в котором решена актуальная для внутренней патологии проблема – выявление особенностей формирования фенотипа ожирения, учетом развития доклинической ренальной дисфункции и оценкой эффективности терапевтического вмешательства.

По актуальности решаемой научной проблемы, объему представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и степени их практической значимости, диссертационная работа

Шулькиной Софьи Григорьевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к докторским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Официальный оппонент
профессор кафедры госпитальной терапии
им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО
«ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.04 - внутренние болезни), доцент  Наталья Юрьевна Боровкова

Подпись Н.Ю. Боровковой заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук  Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Тел. +7-831-439-09-43 rector@pimunn.ru <http://www.pimunn.ru>

«11» сентября 2018 г.