

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова"
Веры Леонидовны Ижевской
на диссертационную работу Бровина Дмитрия Львовича
«Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке
крови, полиморфизм гена адипонектина (*ADIPOQ*), гена Т-кадгерина
(*CDH13*) и их роль в формировании метаболического синдрома у женщин с
абдоминальным ожирением», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.05 — кардиология, 03.02.07 — генетика.

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Д.Л. Бровина посвящена изучению роли адипонектина в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением и ассоциаций полиморфных вариантов генов адипонектина и рецептора высокомолекулярной формы адипонектина с этим состоянием. Распространенность абдоминального ожирения в современном обществе чрезвычайно высока и неуклонно увеличивается, что делает ожирение одной из серьезных проблем для здравоохранения большинства развитых стран мира, так как при этом состоянии повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, нарушений функции печени и почек. Метаболический синдром и ожирение — многофакторные заболевания, в развитии которых значительную роль играет генетическая предрасположенность.

Достижения последних лет в изучении генетики метаболического синдрома позволили выделить основные группы генов, которые ассоциируются с риском, как отдельных метаболических нарушений, так и с полным метаболическим синдромом. К числу таких генов относятся гены адипоцитокинов и их рецепторов. Изучение ассоциации генетических вариантов гена *ADIPOQ* и генов его рецепторов, в частности гена *CDH13*, с

концентрацией адипонектина и его различных изомеров в сыворотке крови, и риском метаболического синдрома и его компонентов представляется перспективным в плане выявления групп риска развития этих состояний.

Однако результаты зависят от конкретной популяции, где проводилось исследование, а в России такие исследования ранее не проводились. Кроме того, остаются неизученными многие важные для понимания механизмов развития заболевания вопросы, в частности экспрессия генов адипоцитокинов в подкожной и висцеральной жировой ткани при развитии ожирения и метаболического синдрома. Не установлены факторы, влияющие на уровень экспрессии этих генов.

Таким образом, выявление новых молекулярно-генетических факторов может расширить наше представление о механизмах формирования метаболического синдрома и его компонентов, выявить предикторы метаболического здоровья у лиц с ожирением и тем самым, актуальность работы Д.Л. Бровина для фундаментальной науки, а в перспективе и для практической медицины, не вызывает сомнения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные положения диссертации, выводы и рекомендации опираются на данные обследования 302 женщин с абдоминальным ожирением, 185 из которых имели метаболический синдром. Группу контроля составила 161 пациентка без абдоминального ожирения, метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Наряду с генетическим тестированием у женщин была определена концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина в крови. У 41 пациентки с абдоминальным ожирением и 9 женщин без абдоминального ожирения была проанализирована экспрессия гена *ADIPOQ* в висцеральной и подкожной жировой ткани. Критерии включения пациентов в исследование соответствовали целям работы. Стоит отметить небольшое количество больных с выполненной биопсией жировой

ткани, что обусловлено объективными причинами – сложностью забора биологического материала. В целом, можно заключить, что объем исследования достаточен для получения статистически значимых результатов. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических методов, адекватных поставленным задачам. Полученные результаты об ассоциации низкой концентрации высокомолекулярного адипонектина с риском развития артериальной гипертензии были подтверждены в проспективном наблюдении. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки, применением комплекса современных методов исследования, адекватностью примененных методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов и их значение для науки и практики. Автором получены новые данные об ассоциации сниженной концентрации высокомолекулярной формы адипонектина с риском метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и сниженной концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности, которые являются одними из самых частых компонентов метаболического синдрома. Автором впервые выявлены пороговые значения концентрации высокомолекулярного адипонектина, ниже которых повышается риск артериальной гипертензии и метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением. В исследовании показано, что риск метаболического синдрома ассоциирован с носительством генетических вариантов rs2241766 гена (*ADIPOQ*). При оценке уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани автор установил, что уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной у женщин с абдоминальным ожирением, с метаболическим синдромом и без абдоминального ожирения. В исследовании было показано, что на концентрацию общего адипонектина помимо гена *ADIPOQ*, могут влиять

другие генетические варианты, в частности, полиморфные варианты гена *CDH13*, что свидетельствует о более сложной связи различных генов, участвующих в регуляции уровня адипонектина в крови. Бровиным Д.Л. были получены интересные данные о встречаемости метаболически здоровых женщин с абдоминальным ожирением в популяции г. Санкт-Петербурга. Встречаемость этой группы пациенток не высока – 11,9%, однако факт их наличия заставляет искать молекулярно-генетические факторы, способствующие формированию данной группы пациентов. Автором было показано, что такими детерминантами могут выступать повышенная концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, что дополнительно свидетельствует в пользу обнаруженных в исследовании протективных свойств высокомолекулярного адипонектина и аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Сведения о выявленных молекулярно-генетических предикторах метаболического синдрома и артериальной гипертензии имеют большую научную и практическую значимость и могут учитываться при формировании групп повышенного риска.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», трех главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 357 источника.

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, содержателен и

написан хорошим литературным языком и с использованием данных последних научных исследований. Обзор литературы непосредственно связан с предметом исследований, показывает научную эрудицию автора и позволяет обосновать задачи собственного исследования.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, необходимые для решения поставленных задач: вошедшие в исследование группы пациентов и использованные в работе биохимические и молекулярно-генетические методы, а также методы статистического анализа. Подробно описано проспективное наблюдение за пациентками с метаболическими нарушениями без артериальной гипертензии.

В третьей главе проанализирована концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в исследуемых группах. Проведен сравнительный статистический анализ связей общего и высокомолекулярного адипонектина с различными компонентами метаболического синдрома и результаты проспективного наблюдения за пациентками без артериальной гипертензии с различной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови.

В четвертой главе приведены результаты ультразвукового доплерографического исследования сонных артерий в исследуемых группах.

В пятой главе описано распределение полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* и *CDH13* среди женщин, проживающих в Санкт-Петербурге. Не было установлено ассоциации изучаемых вариантов гена адипонектина (*ADIPOQ*) и Т-кадгерина (*CDH13*) с риском абдоминального ожирения. Выявлена связь носительства аллеля G rs2241766 гена адипонектина (*ADIPOQ*) с более высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также с низким риском метаболического синдрома и артериальной гипертензии. При изучении rs11646213 гена Т-

кадгерина (*CDH13*) была установлена ассоциация варианта ТТ с более высокой концентрацией общего адипонектина в крови. Установлено, что уровень экспрессии гена адипонектина (*ADIPOQ*) в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной, как у женщин без абдоминального ожирения, так и с абдоминальным ожирением. В конце главы приводится логистический регрессионный анализ, включающий в себя все достоверные факторы, связанные с риском метаболического синдрома и его отдельных компонентов, для выявления среди них основных.

В главе, посвященной обсуждению результатов, проводится сравнение полученных автором данных с результатами других исследований. Проводя анализ собственных данных, автор делает заключение о возможных механизмах влияния высокомолекулярного адипонектина на риск метаболического синдрома, и его компонентов, риск ремоделирования сонных артерий, а также влияния изученных полиморфных вариантах гена *ADIPOQ* и *CDH13* на концентрацию различных изоформ адипонектина в крови и на риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением, проживающих в Санкт-Петербурге.

В заключении подведены итоги работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и адекватно отражают содержание работы. На основании полученных данных автор смог разработать практические рекомендации по использованию данных исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты представленного диссертационного исследования могут использоваться при продолжении научной работы в данном направлении как самим автором, так и в других профильных учреждениях, а также могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики.

Основные сведения диссертации достаточно полно отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, 4 из которых, в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Материалы диссертации были неоднократно представлены на национальных и европейских конференциях и конгрессах. Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ГОСТ и адекватно отражает ее содержание. Тема диссертационной работы соответствует заявленной научной специальности.

Принципиальных замечаний к работе нет, однако следует указать, что при характеристике выборки автор не указал ее этнический состав, хотя это может быть важно при интерпретации результатов. Стоит отметить также некоторые стилистические и пунктуационные неточности. Приведенные замечания не влияют на общую положительную оценку работы, не снижают ее научную и научно-практическую значимость. Работа Д.Л. Бровина является завершенным оригинальным научным исследованием, заслуживающим высокой оценки

Заключение.

Диссертация Бровина Дмитрия Львовича на тему «Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, полиморфизм гена адипонектина (*ADIPOQ*), гена Т-кадгерина (*CDH13*) и их роль в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 — кардиология, 03.02.07 — генетика, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача — выявлены молекулярно-генетические факторы риска метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением, что имеет важное значение для кардиологии и медицинской генетики.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, научной и практической значимости, методическому уровню диссертационная работа Бровина Дмитрия Львовича «Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, полиморфизм гена адипонектина (*ADIPOQ*), гена T-кадгерина (*CDH13*) и их роль в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента О.Д. Беляевой и доктора биологических наук С.Н. Пчелиной, полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 №842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 01 октября 2018 г. №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 — кардиология, 03.02.07 — генетика.

Официальный оппонент

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук

6.XI.2019

Ижевская Вера Леонидовна

«Подпись Ижевской В.Л. ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

Тел.: +7 (499) 612-06-07 E-mail: mgnc@med-gen.ru <http://www.med-gen.ru>