

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке
и инновационной деятельности
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени
И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



_____ А.В. Силин

_____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 03.02.07 – генетика (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Абдоминальное ожирение и метаболический синдром широко распространены в большинстве стран мира и ассоциируются с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых катастроф и различной коморбидной патологии. Несмотря на успехи современной медицины в последние годы отмечается рост заболеваемости артериальной гипертензией и дислипидемией, среди женской популяции. Наряду с этим увеличивается число лиц метаболическими нарушениями. Для разработки профилактических и лечебных мероприятий необходим более тщательный анализ причин и механизмов, приводящих к их формированию.

Одной из наиболее распространенных в настоящее время теорий развития метаболического синдрома является формирование дисбаланса в системе адипоцитокинов, биологически активных молекул, продуцируемых жировой тканью и принимающих участие в регулировании различных

процессов в организме. При этом увеличивается количество провоспалительных адипоцитокинов, и снижается концентрация противовоспалительных факторов, в первую очередь протективного адипоцитокина – адипонектина. В многочисленных исследованиях доказано, что протективное действие адипонектина связано с его противовоспалительным, антиатерогенным и противодиабетическим свойствами. Следует признать, что, несмотря на пристальный интерес к изучению адипонектина, в настоящее время не ясно, какая из молекулярных форм адипонектина в большей степени участвует в патогенезе метаболического синдрома и его компонентов, механизмах формирования атеросклеротического поражения артериального русла, в том числе, среди пациенток с абдоминальным ожирением.

Известно, что метаболический синдром может быть ассоциирован с носительством определенных генетических вариантов. По данным ряда исследований, проведенных в последние годы, немаловажная роль в развитии метаболического синдрома и его компонентов отводится полиморфизму гена адипонектина (*ADIPOQ*) и генам его рецепторов, в частности, гену T-кадгерина (*CDH13*). В ранее проведенных исследованиях было показано, что полиморфные локусы, описанные в промоторе и 2 экзоне гена *ADIPOQ*, а также локусы, описанные в гене *CDH13* могут ассоциироваться с концентрацией различных молекулярных форм адипонектина в сыворотке крови.

Абдоминальное ожирение характеризуется увеличением как подкожного, так и висцерального жира. Таким образом, не ясно, белая жировая ткань какой локализации, в большей степени связана со снижением концентрации общего адипонектина и его различных молекулярных форм в сыворотке крови, а также с формированием метаболического синдрома.

Метаболически здоровые лица с ожирением – это уникальная группа пациентов с ожирением, у которых нет артериальной гипертензии, которые имеют нормальные уровни липидов и глюкозы крови, то есть без метаболических нарушений. Встречаемость этой субпопуляции пациентов с ожирением невысока. К настоящему времени точно не установлены молекулярно-генетические механизмы и факторы, которые могут способствовать формированию у этих пациентов с ожирением более благоприятного метаболического профиля, поэтому требуются дальнейшие исследования в этой области.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, посвященное изучению молекулярно-генетических механизмов развития метаболического синдрома, его компонентов и выявление предикторов их развития у женщин с абдоминальным ожирением является, несомненно, актуальным.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов сформулированных в диссертации

В представленной диссертационной работе было показано, что у женщин с абдоминальным ожирением риск артериальной гипертензии и метаболического синдрома ассоциируется со снижением концентрации высокомолекулярного, а не общего адипонектина. Автором впервые были установлены пороговые значения для концентрации высокомолекулярной формы адипонектина в крови, при которых повышается риск артериальной гипертензии и риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением.

В работе получены новые данные, свидетельствующие о том, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением, проживающих в Санкт-Петербурге, ассоциируется с более высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и с низким риском метаболического синдрома, артериальной гипертензии. Кроме того, в диссертационном исследовании автором впервые было показано, что у этой категории пациенток носительство варианта TT rs11646213 гена *CDH13* ассоциируется с повышенной концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови.

Автором было установлено, что у женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, вне зависимости от наличия абдоминального ожирения и метаболического синдрома, уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной жировой ткани. Также было показано, что уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением ниже, чем у обследованных женщин без абдоминального ожирения.

Были выявлены факторы, которые определяют более благоприятный метаболический профиль у женщин с абдоминальным ожирением. Помимо общеизвестного фактора – низкого индекса массы тела, у женщин с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений более благоприятный метаболический профиль ассоциируется с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в крови и носительством аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Значимость, полученных результатов исследования для соответствующей отрасли науки и практики

В исследовании показано, что женщинам с абдоминальным ожирением целесообразно проводить определение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови для оценки риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома, так как при снижении концентрации высокомолекулярного адипонектина менее 4,6 мкг/мл и менее 1,96 мкг/мл риск артериальной гипертензии увеличен в 5,9 раз, а риск метаболического синдрома в 3,9 раз, соответственно.

Пациенткам с абдоминальным ожирением рекомендовано проведение генетического исследования - оценка полиморфных вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ*, так как аллель G является протективным в отношении риска метаболического синдрома и артериальной гипертензии.

Полученные Бровиным Д.Л. данные позволят клиницистами формировать группы повышенного риска этих заболеваний и оптимизировать их диспансерное наблюдение с целью своевременной диагностики и профилактики.

Результаты настоящего диссертационного исследования позволяют расширить представления о патогенезе метаболического синдрома и его компонентов, атеросклеротического поражения артерий у женщин с абдоминальным ожирением. Диссертационная работа послужит основой для дальнейших научных исследований в области изучения метаболического синдрома на базе кафедр университетов и научно-исследовательских центров.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы и одного приложения. Диссертация хорошо иллюстрирована 38 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 357 источников (53 отечественных и 304 иностранных).

«Введение» отражает актуальность изучаемой проблемы. Чётко определены и конкретно сформулированы цели и задачи исследования.

В литературном обзоре отражены современные представления о возможных причинах и механизмах развития метаболического синдрома, проанализированы различные критерии и концепции развития метаболического синдрома. Показана актуальность изучения причин и факторов риска метаболического синдрома и его отдельных компонентов в женской популяции. Автором диссертационной работы представлены современные данные об адипонектине, подробно изложены возможные механизмы участия его различных молекулярных форм в развитии метаболических нарушений у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. Часть литературного обзора посвящена анализу генетических исследований у больных абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. На основе проведенного исследования автором было показано, что, к кандидатным генам, в плане развития метаболического синдрома, могут быть отнесены гены *ADIPOQ* и его рецепторов, в частности ген *CDH13*.

В главе «Материал и методы» чётко отражены используемые методы исследования, необходимые для решения поставленных задач. Исследование

спланировано методически правильно и корректно. Методы молекулярно-генетического анализа, представлены в объеме, необходимом для решения поставленных автором задач. Методики, используемые в диссертационном исследовании, стандартизированы и лицензированы.

В главе 3, посвященной результатам собственных исследований, автором проанализирована концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и его отдельными компонентами. Проведен анализ связей между различными молекулярными формами адипонектина и отдельными метаболическими нарушениями. Важным представляются результаты проведенного проспективного наблюдения за пациентками без артериальной гипертензии с различной исходной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в крови, с целью выявления факторов риска артериальной гипертензии, что, несомненно, делает выводы более обоснованными.

В главе 4, посвященной изучению связей между морфометрическими показателями каротидных артерий и факторам, влияющим на них, подробно проанализирована толщина комплекса интима-медиа и наличие атеросклеротических бляшек в исследуемых группах больных. При проведении математической обработки данных выявлены факторы риска атеросклеротического поражения сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением – сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина, а у женщин с метаболическим синдромом – повышенная концентрация С-реактивного белка.

В главе 5, автор проводит оценку встречаемости полиморфных вариантов rs2241766, rs266729 гена *ADIPOQ* и rs11646213 гена *CDH13* в исследуемых группах. Выявлены ассоциации аллеля G варианта rs2241766 гена *ADIPOQ* с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и сниженным риском артериальной гипертензии, сниженным риском метаболического синдрома. Кроме того, определена взаимосвязь варианта rs11646213 гена *CDH13* с концентрацией общего адипонектина в крови. Эти данные расширяют имеющиеся представления о роли этих генов в формировании метаболического синдрома и его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением. Также в этой главе автор анализирует уровень экспрессии гена в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением. Установлено, что уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах подкожной и у женщин во всех исследуемых группах выше, чем в висцеральной жировой ткани. В конце главы проводится многофакторный анализ (логистический регрессионный анализ) с целью выявления факторов риска метаболического синдрома и его компонентов. Было установлено, что на риск метаболического синдрома и артериальной гипертензии, помимо увеличенного индекса массы тела и более старшего возраста, влияла сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина.

Выявлены основные факторы, способствующие формированию более благоприятного метаболического профиля у женщин с абдоминальным ожирением – повышенный уровень высокомолекулярного адипонектина, сниженный индекс массы тела и носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*. Каждая глава завершается кратким заключением, на основании которого формируются итоговые выводы диссертационной работы.

Выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, полностью вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам исследования. Результаты и выводы доказаны достаточным количеством обследованных пациентов и подтверждены применением современных статистических методов обработки данных, с использованием пакетов SPSS и STATISTICA.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 4 статьи в журналах из списка, рекомендованного Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях, и конгрессах.

Диссертация хорошо структурирована, написана литературным языком.

Автореферат полностью отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет. К отдельным недостаткам, не снижающим ценность работы, можно отнести опечатки и использование в одном предложении большого числа сокращений подряд, затрудняющих восприятие работы.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1) Автором показано, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* является благоприятным фактором, свидетельствующем о низком риске развития АГ и метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением. Вместе с тем в группах женщин с АО он встречался только в гетерозиготном состоянии, а в группе сравнения в гомозиготном состоянии встретился лишь у одной женщины. Чем, по мнению автора, может объясняться такая низкая частота встречаемости благоприятного аллеля G и отсутствие гомозигот GG?

2) В цитируемых автором работах о связи носительства аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* с риском развития артериальной гипертензии, приводятся данные об увеличении риска развития метаболического синдрома и АГ у азиатских женщин - носительниц аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, в то же время у жительниц СПб, обследованных автором, наблюдается противоположная ситуация и носительство данного аллеля ассоциировано со снижением риска возникновения АГ и метаболического синдрома. Чем, по мнению автора, могут быть обусловлены такие популяционные различия?

Необходимо отметить, что приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Полученные Бровиным Д.Л. новые теоретические данные могут быть использованы в обучении студентов медицинских вузов, врачей – ординаторов по специальности «терапия», «кардиология». Практические результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу врачей-терапевтов, кардиологов, врачей общей практики. Основные результаты исследования внедрены в клиническую работу ММЦ Согаз, научно-исследовательскую работу НИЛ артериальной гипертензии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Оформлен патент на изобретение «Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением».

Заключение

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 03.02.07 – генетика (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи для современной кардиологии и генетики – определение роли различных молекулярных форм адипонектина, генетических вариантов гена *ADIPOQ* и его рецептора к высокомолекулярной форме (*CDH13*) в развитии метаболического синдрома и его компонентов у женщин с абдоминальной формой ожирения. По своей актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню проведенных исследований, научной и практической значимости диссертация Бровина Д.Л. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения и порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бровин Дмитрий Львович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 03.02.07 – генетика (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского и кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №4 от 7 ноября 2019 г.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук

С.А. Сайганов

И.о. заведующего кафедрой медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации кандидат биологических наук

Т.В. Харченко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Телефон: +7(812)303-50-00; +7(812)303-50-01
e-mail: rectorat@szgmu.ru Web-сайт: <http://szgmu.ru/>

