

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Александра Николаевича о научно-практической ценности диссертационной работы 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 диссертационного исследования

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, в том числе, среди лиц молодого и среднего возраста. На сегодняшний день не вызывает сомнений актуальность изучения причин возникновения метаболического синдрома, так как его отдельные компоненты, включая абдоминальное ожирение, в несколько раз увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и другой коморбидной патологии. Жировая ткань, в особенности, висцеральная вырабатывает большое количество биологически активных веществ – адипоцитокинов. Адипонектин – протективный адипоцитокин, снижение концентрации, которого, в сочетании с повышением уровня провоспалительных факторов, является одним из ведущих звеньев патогенеза артериальной гипертензии, дислипидемии и других метаболических нарушений, ассоциированных с абдоминальным ожирением. Известно, что адипонектин циркулирует в кровотоке в виде различных молекулярных форм. Однако в настоящее время остается открытым вопрос о том, какая из форма адипонектина (высокомолекулярная, низкомолекулярная или общий адипонектин) в большей степени ассоциируется с риском метаболического синдрома и его компонентов.

Известно, что метаболический синдром – многофакторное заболевание, при котором генетические факторы могут вносить значимый вклад в формирование этой патологии. Выявление таких генетических факторов, ассоциирующихся с риском метаболического синдрома и его компонентов, является одним из актуальных направлений научных исследований. Среди генов – кандидатов метаболического синдрома привлекает внимание ген адипонектина (*ADIPOQ*) и ген его рецептора Т-кадгерина (*CDH13*), так как некоторые полиморфные варианты этих генов (например, варианты, изученные в диссертационной работе Бровина Д.Л. — rs2241766, rs266729 гена *ADIPOQ* и вариант rs11646213 гена *CDH13*) могут влиять на концентрацию адипонектина в крови и быть связанными с риском метаболического синдрома и его компонентов.

Высокая распространенность атеросклероза при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме требует более детального изучения этой проблемы, так как механизмы возникновения атеросклеротического поражения артерий у лиц с ожирением могут иметь отличительные особенности. В частности не ясна роль различных изоформ адипонектина в формировании атеросклеротического поражения сосудов.

В ряде работ было установлено, что процессы синтеза и секреции адипонектина в основном происходят в белой жировой ткани. Считается, что при увеличении висцеральной жировой ткани нарастает дисбаланс адипоцитокинов в крови, при этом снижается концентрация протективных адипоцитокинов, в том числе адипонектина. Однако существует ряд исследований, в которых такая негативная роль отводится подкожному жиру. Таким образом, остается открытым вопрос жировая ткань какой локализации в большей степени влияет на концентрацию адипонектина и его изоформ в крови, и ассоциируется с развитием метаболического синдрома.

Еще одним актуальным направлением в изучении метаболического синдрома, которое затронуто в данной диссертационной работе, является

изучение феномена метаболически здоровых лиц с ожирением. Выявление факторов, определяющих метаболическое здоровье у женщин с абдоминальным ожирением, поможет детально проанализировать причины данного феномена и спрогнозировать риск метаболического синдрома в будущем у данной категории больных.

Таким образом, выявление новых звеньев патогенеза метаболического синдрома и его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением с целью уточнения риска возникновения этих патологических состояний, безусловно, делает данную работу актуальным, так как первичная профилактика артериальной гипертензии, дислипидемии и других компонентов метаболического синдрома позволит снизить риск различных сердечнососудистых заболеваний и инвалидизацию населения.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В исследовании были получены данные, подтверждающие роль сниженной концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови в формировании метаболического синдрома и его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением. Установлена наибольшая клиническая значимость высокомолекулярной формы адипонектина в отношении риска метаболического синдрома и его наиболее частого компонента — артериальной гипертензии. Автору исследования удалось выявить пороговые значения концентрации высокомолекулярного адипонектина в крови, ниже которых у женщин с абдоминальным ожирением повышается риск артериальной гипертензии (4,6 мкг/мл) и метаболического синдрома (1,96 мкг/мл). Автором исследования получены данные о высокой встречаемости атеросклеротических бляшек у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом по сравнению с женщинами без метаболического синдрома. Также выявлена ассоциация между риском атеросклеротического поражения сонных артерий и сниженной концентрацией именно высокомолекулярного адипонектина у обследованных женщин с абдоминальным ожирением.

Помимо связи сниженных уровней высокомолекулярного и общего адипонектина с риском метаболического синдрома и его отдельных компонентов, были получены новые данные об ассоциации аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* с низким риском артериальной гипертензии и метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением — жительниц Санкт-Петербурга. Кроме того, носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* было ассоциировано с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в крови.

В диссертационном исследовании были получены интересные, с научной точки зрения, сведения о том, что у женщин без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением и с метаболическим синдромом уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной, а уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением ниже, чем у обследованных женщин без абдоминального ожирения.

В настоящее время одним из актуальных направлений в изучении ожирения является выявление факторов, способствующих метаболическому здоровью у лиц с ожирением. В представленной диссертационной работе автором были получены новые данные о том, что отличительной особенностью группы пациенток с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений были: повышенная концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Основные результаты работы представлены в 22 печатных работах, в том числе 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены в качестве устных и постерных докладов на международных и российских конгрессах. Основные научно-практические положения и выводы исследования внедрены в лечебно-диагностическую ММЦ Согаз и научно-исследовательскую работу кафедры терапии факультетской с курсом

эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П.Павлова» Минздрава России.

Степень обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность основных положений и выводов автора диссертации следует из достаточного по объему материала (463 обследованных), представленного в соответствии с целями и основными задачами исследования, а также применения современных методических подходов к оценке результатов исследования. Группы обследованных пациенток репрезентативны, имеется группа контроля — женщины без абдоминального ожирения и сердечно-сосудистой патологии. Диссертация основана на всестороннем анализе и системном подходе к изучению проблемы. Статистическая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью обработки полученных данных с изучением их взаимосвязей адекватными методами математической статистики, в том числе с использованием методов многофакторного анализа с использованием пакетов STATISTIKA и SPSS.

Оформление работы и ее содержание

Диссертация Бровин Д.Л. изложена на 185 страницах машинописного текста и построена по традиционному плану: введение, обзор литературы, материал и методы, 3 глав результатов собственного исследования, обсуждение результатов, выводы, практических рекомендаций и список литературы. Список литературы включает 357 источников: 53 отечественных и 304 иностранных авторов. В работе представлены 38 таблиц и 17 рисунков, отражающих наглядное представление о фактическом материале. Основная цель работы определить роль общего и высокомолекулярного адипонектина, полиморфных вариантов rs2241766, rs266729, гена адипонектина (*ADIPOQ*) и rs11646213 гена T-кадгерина (*CDH13*) в развитии метаболического синдрома

у женщин с абдоминальным ожирением. Для реализации данной цели автором исследования поставлены шесть задач, которые в полной мере раскрывают смысл работы.

В 1-й главе (обзор литературы) изложены данные об эпидемиологии метаболического синдрома и ожирения, подробно описаны современные представления об основных патогенетических механизмах развития метаболического синдрома. Особое внимание уделено роли адипонектина – протективного адипокина, и, в особенности, различных его форм, в формировании метаболических нарушений при ожирении. Описаны генетические факторы риска метаболического синдрома и ожирения, в том числе полиморфные варианты гена адипонектина *ADIPOQ* (rs2241766, rs266729) и его рецептора Т-кадгерина (*CDH13*) (rs11646213), а также роль подкожной и висцеральной жировой ткани в патогенезе метаболического синдрома.

Автором подробно описано состояние проблемы метаболически здоровых лиц с ожирением и факторы, которые могут способствовать формированию этой группы пациентов. Представлены результаты наиболее значимых клинических исследований по данной проблеме.

В этой главе подробно описана проблема ассоциации абдоминального ожирения с риском атеросклеротического поражения артериального русла, и влияние дисбаланса адипоцитокинов на процессы формирования атеросклеротических бляшек при ожирении.

Во 2-й главе представлен план исследования, критерии включения/не включения в исследование, дано описание клинических данных пациенток, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, используемых в диссертационной работе. Так же описаны используемые современные методы статистического анализа (логистический регрессионный анализ, ROC-анализ и другие).

В 3 главе произведен расчет концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в различных группах обследованных

женщин. Установлена приоритетная роль сниженной концентрации высокомолекулярного адипонектина в формировании метаболического синдрома и таких его компонентов, как артериальная гипертензия и сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности. Проведено проспективное наблюдение за женщинами с абдоминальным ожирением с метаболическими нарушениями без артериальной гипертензии, которое подтвердило роль сниженной концентрации высокомолекулярной формы адипонектина, как фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением. Кроме того, было установлено, что наибольший вклад в формирование метаболического здоровья у женщин с абдоминальным ожирением вносит сниженный уровень в сыворотке крови высокомолекулярного адипонектина.

В 4 главе диссертационной работы проводилась оценка морфометрических изменений сонных артерий, характеризующих ранние признаки атеросклероза. При изучении данных параметров было установлено, что абдоминальное ожирение и метаболический синдром характеризуются процессом атеросклеротического поражения общих сонных артерий, который связан в большей степени со снижением концентрации высокомолекулярного адипонектина в крови. Автором было установлено, что риск атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением связан со снижением концентрации высокомолекулярного адипонектина, как наиболее активной формы, и повышения уровня С-реактивного белка, а у женщин с метаболическим синдромом увеличение этого риска обусловлено только повышением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови.

В 5 главе оценен уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани. Выявлена связь подкожной жировой ткани с концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови. Установлено, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* было ассоциировано со снижением риска метаболического синдрома и

артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением и с наличием более благоприятного метаболического профиля у женщин с абдоминальным ожирением. Кроме того носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в крови. Автором не выявлено ассоциаций другого полиморфного варианта – rs266729 *ADIPOQ* с риском метаболического синдрома, компонентов метаболического синдрома и концентрацией адипонектина в крови. При изучении частоты вариантов rs11646213 гена Т-кадгерина (*CDH13*) в группах исследования не было выявлено ассоциаций с риском метаболического синдрома и его отдельных компонентов, а также с формированием более благоприятного метаболического профиля у женщин с абдоминальным ожирением. Была установлена связь варианта rs11646213 гена Т-кадгерина с более высокой концентрацией общего адипонектина в крови. В конце главы приводятся результаты обобщающего логистического регрессионного анализа, в который включены все изученные факторы, влияющие на риск метаболического синдрома и его компонентов. Так, автором было показано, что на риск артериальной гипертензии, помимо общеизвестных факторов – повышенного индекса массы тела и более старшего. возраста, влияла сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина. Эти факторы совпадают с теми, которые определяют риск метаболического синдрома. Это закономерно вытекает из того, что наиболее частым компонентом метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением была именно артериальная гипертензия. На риск сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности влияли такие факторы, как повышенная концентрация инсулина в крови и сниженная концентрация высокомолекулярного, а не общего адипонектина. Вероятность наличия гипертриглицеридемии было обусловлено сниженной концентрацией только общего адипонектина в крови. Риск гипергликемии натощак не был ассоциирован ни с общим, ни с высокомолекулярным адипонектином в крови. Также установлено, что более

благоприятный метаболический профиль у женщин с абдоминальным был обусловлен сниженным индексом массы тела и повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, сформулированы четко и в соответствии с поставленными задачами. Диссертация и автореферат соответствуют требованиям, указанным в ГОСТ.

Вопросы и замечания

Диссертация заслуживает положительной оценки. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах рассматриваемой работы нет. В работе выявлен ряд отдельных стилистических неточностей, опечаток, неудачных редакционных выражений. Работу могли бы украсить клинические примеры. В диапазоне возраста от 30 до 55 лет попали женщины, как гормонально активные, так и в перименопаузе, что может влиять на результаты анализа. При ознакомлении с научным исследованием возникли следующие вопросы:

1. Почему в исследование при оценке метаболического синдрома Вы не включали сахарный диабет 2-го типа, а только нарушенную толерантность к глюкозе?
2. Как влияли фенотипы метаболического синдрома на содержание адипонектина?
3. Учитывая полученные Вами данные, существует ли связь степени поражения атеросклерозом сонных артерий и нарушения комплекса интима-медиа с многокомпонентностью метаболического синдрома?

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

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», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Беляевой Ольги Дмитриевны и доктора биологических наук Пчелиной Софьи Николаевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача — выявлены дополнительные факторы риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением. По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов и рекомендаций и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Бровин Дмитрий Львович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 — кардиология, 03.02.07 — генетика.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Шишкин



*Шишкина
Александра Николаевича*

ЗАВЕРЯЮ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ

Краснова Е.И.
30.10.2019

Данные об авторе отзыва:

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9. Телефон: 8 (921) 641-33-30 E-mail: a.n. shishkin@spb.ru