

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Анциферова Михаила Борисовича на диссертационную работу Венгржиновской Оксаны Игоревны «Эпикардальная жировая ткань и сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь эпигенетических, метаболических и физиологических факторов с сердечно-сосудистым риском», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

### **Актуальность**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) широко распространены среди больных сахарным диабетом (СД) и занимают лидирующее место как причина инвалидизации и смертности, что наносит колоссальный экономический и социальный ущерб. Среди причин смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) преобладают острые сердечно-сосудистые события, в число которых входит и внезапная сердечная смерть. По данным литературы само наличие у пациента СД1 уже повышает риск внезапной сердечной смерти в 4 раза среди больных возрастом до 40 лет. В последние годы проведено множество исследований, касающихся терапии кардиоваскулярных осложнений СД1, при этом количество исследований, направленных на первичную профилактику возникновения данных осложнения при СД1 – крайне мало. Как правило, рутинное кардиологическое обследование для больных с СД1 без ССЗ включает только ЭКГ, но данный метод исследования чувствителен только при уже возникшей патологии. В то же время, именно у пациентов с СД1 наиболее часто встречаются бессимптомные заболевания

миокарда и коронарных артерий, а смертность от сердечно-сосудистых событий достигает 39% что дополнительно обуславливает необходимость оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных СД1 более чувствительными методами.

Одним из активно изучаемых предикторов развития кардиоваскулярной патологии в настоящее время является эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ). ЭЖТ напрямую прилежит к миокарду и экспрессирует ряд провоспалительных цитокинов влияющих на кардиомициты. В дальнейшем дисбаланс системы адипокинов приводит к развитию диастолической дисфункции и прогрессия диффузных фибротических процессов в миокарде. Увеличение толщины ЭЖТ отмечено у пациентов с СД1 еще без ССЗ, следовательно, оценка данного параметра является перспективной для улучшения стратегии активной первичной профилактики.

В работе проведена оценка состояния кардиореспираторной системы (КРС) у молодых пациентов с СД1 посредством эргоспирометрии. Эргоспирометрия является современным методом обследования пациентов с уже имеющимися ССЗ и активно используется для верификации кислородного долга организма на этапе компенсаторных изменений в КРС. Оценка показателей газообмена может быть использована у лиц больных СД1, так как у большинства пациентов развивается митохондриальная дисфункция (повышение окислительного стресса), уменьшение чувствительности к вазодилатирующему действию инсулина и увеличение содержания карбоксигемоглобина. Исходом данных нарушений в КРС является возникновение тканевой гипоксии, что приводит к патологическому увеличению минутной вентиляции легких и быстрому достижению АП. Следовательно, эргоспирометрия может применяться и для раннего выявления патологических изменений в кислородтранспортной системе у больных с СД1.

Работы, посвященные первичной профилактике развития ССЗ для популяции пациентов с СД1 молодого возраста, на сегодняшний день практически не представлены, также, как и работы, рассматривающие



персонифицированный план обследования данной группы пациентов. Таким образом, является актуальным изучение влияния эпикардальной жировой ткани, эпигенетических и метаболических факторов на состояние сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

### **Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций**

Выполненная работа без сомнения обладает научной новизной, в ней отражена комплексная оценка состояния ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ, проведена сравнительная оценка состояния ССС со сверстниками без СД1.

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная оценка толщины ЭЖТ (по данным МРТ сердца) и определение уровня экспрессии кардиоспецифических циркулирующих микроРНК (miR-21-5p и miR-126-5p), проанализированы связи толщины ЭЖТ и уровня экспрессии адипокинов (висфатин, резистин, адипонектин), показателей функциональной активности кардиореспираторной системы с параметрами ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

Впервые предложена новая модель по определению объема обследования молодых пациентов с СД1 без ССЗ, с целью улучшения стратегии первичной профилактики развития ССЗ при СД1.

Таким образом, ценность исследования Венгржиновской О.И. проявляется в комплексном подходе к обследованию молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

### **Практическая и теоретическая значимость полученных результатов**


Диссертационная работа Венгржиновской О.И. в области эндокринологии, безусловно, обладает научно-практической значимостью. Установлено, что молодые пациенты с СД1 характеризуются значимо более

высокими уровнями про воспалительных адипокинов и большей толщиной ЭЖТ в сравнении со сверстниками без СД. Определено, что у молодых пациентов с СД1 даже при высокой толерантности к физической нагрузке определяется более низкий уровень максимального потребления кислорода ( $VO_{2max}$ , мл/мин/кг) по данным эргоспирометрии, что отражает сниженную эффективность кардиореспираторной системы. По данным МРТ-сердца у пациентов с СД1 без ССЗ выявлено наличие диффузного фиброза миокарда в 7,9% случаев и увеличение вероятности наличия диффузного фиброза миокарда более чем в 2 раза при значениях относительной толщины стенки левого желудочка от 0,41 и более по данным Эхо-КГ. Полученные данные могут быть рекомендованы к применению в практическом здравоохранении.

### **Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Венгржиновской О.И. является законченным научным исследованием. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении исследования. Обоснованность полученных результатов подтверждена использованием достаточного клинического материала и современных клинических, и инструментальных методов исследования. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена изучением сопоставимыми по объему когортами пациентов. Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с применением современных достижений в области эндокринологии, обработкой материала с использованием оптимальных методов статистического анализа. Полученные результаты полноценно представлены и хорошо иллюстрированы в таблицах и рисунках. Результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют специальности «эндокринология».

### **Оценка содержания диссертации**



Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, построена по классическому образцу, изложена на русском языке в объеме 119 страниц, состоит из введения, обзора литературы, 3 основных глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 27 таблицами. Обзор литературы в достаточной степени освещает современный взгляд на проблему, его разделы соответствуют теме диссертации. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. В главе «Материалы и методы» детально описаны группа пациентов и группа сравнения, а также подробно изложены использованные методы исследования, в том числе методы статистического анализа, подтверждающие достоверность исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и отвечают задачам исследования.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.



### **Сведения о публикациях по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 8 тезисов в сборниках российских конференций, 1 зарубежный тезис.



## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Венгржиновской О.И. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Содержание диссертационной работы и автореферата соответствует специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки). Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации нет.

Возникшие при оппонировании вопросы были полностью исчерпаны при обсуждении с диссертантом, не уменьшают научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку представленной работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Венгржиновской О.И. «Эпикардальная жировая ткань и сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь эпигенетических, метаболических и физиологических факторов с сердечно-сосудистым риском», законченная научно-квалификационная работа, в которой проведена оценка состояния ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ и выявлены начальные доклинические изменения метаболических, эпигенетических факторов, структурно-функциональных параметров ССС и кардиореспираторной системы. Полученные результаты будут использованы для определения объема обследования молодых пациентов с СД1 без ССЗ с целью улучшения стратегии первичной профилактики развития ССЗ при СД1.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Венгржиновской О.И. «Эпикардальная жировая ткань и

сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь эпигенетических, метаболических и физиологических факторов с сердечно-сосудистым риском», полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 28 марта 2023 г. № 415), а сам автор Венгржиновская Оксана Игоревна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Профессор, доктор медицинских наук,  
Профессор кафедры эндокринологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента  
здравоохранения города Москвы  
Главный внештатный специалист Департамента здравоохранения  
города Москвы по эндокринологии,  
Заслуженный врач Москвы,  
Заслуженный врач РФ

  
Анциферов М.Б.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Анциферова М.Б. заверяю:  
Учёный секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профе

  
Чеботарева Т.А.

01.10.2024  
Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)  
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр.1

Телефон: 8 (499) 252 -21-04

E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Web-сайт: <http://www.rmapo.ru/>