

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию Абдуллозода Саида Муртазо на тему: «Метаболический синдром: эпидемиологическая характеристика, патогенетические особенности и совершенствование профилактических мероприятий в Республике Таджикистан» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.02.02 – Эпидемиология, 14.03.03 – Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. Метаболический синдром (МС) продолжает оставаться одним из серьезных проблем современной медицины, так как, несмотря на все усилия специалистов она приобрела характер неинфекционной пандемии и имеет тенденцию к ежегодному увеличению.

Наблюдение показывает, что хотя понятие МС появилось сравнительно недавно, но при этом оно прочно вошло в медицинскую практику. При этом не существует единых критериев определения метаболического синдрома. Несмотря на активные исследования этой сочетанной патологии, различные медицинские ассоциации и организации (ВОЗ, Европейское общество кардиологов и Европейское общество по артериальной гипертензии (ESH and ESC), Международная федерация диабета (IDF) и другие) принимают за основу понятия метаболического синдрома сходные, но несколько различающиеся критерии. Более того, как самостоятельное заболевание метаболический синдром отсутствует в МКБ 10 пересмотра. Тем не менее, с учетом тяжести заболеваний, входящих в МС, и тем более при их сочетании, МС приводит к значительному сокращению ожидаемой продолжительности жизни.

Принимая тревожные эпидемиологические данные по распространенности МС, были приняты программы и проекты как на государственном, так и на международном и межрегиональном уровнях. Однако проблема МС пока далека от решения и в настоящее время наблюдается только увеличение заболеваемости.

К сожалению, до настоящего времени не до конца понятен основной механизм МС. В современной литературе появляются новые дополнительные данные о механизмах и закономерностях его развития. Однако до настоящего времени в научной литературе обсуждается, что лежит в основе развития МС. По некоторым данным механизмом запуска МС служит исходная инсулинорезистентность, однако есть и другое предположение, что первичным звеном метаболического синдрома является абдоминальное ожирение.

Кроме этих вопросов отдельный интерес вызывают региональные особенности развития МС. Они заключаются во влиянии на эпидемиологию МС таких факторов, как характер питания, образ жизни, этнические особенности и многие другие факторы. В связи с вышеизложенным этим выполнение научных исследований посвященных различным аспектам МС являются актуальными и позволяют улучшить общую картину понимания этой патологии. Поэтому тема диссертационной работы Аюдуллозода С.М. безусловно, актуальна

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности или отрасли науки. Анализ диссертационной работы Абдуллозоды С.М. показывает, что цель и задачи исследования, использованные методы и методология, дизайн и научный подход направленные на достижения цели соответствуют паспортам специальностей 14.02.02 – Эпидемиология и 14.03.03 – Патологическая физиология. Вопросы, относящиеся к специальности 14.02.02 – Эпидемиология, включают в себя изучение распространенности, факторов риска и разработки комплексной программы профилактики МС в республике Таджикистан. А исследование особенностей изменения метаболизма гормонов, витаминов, и различных аспектов обмена веществ и особенности системных нарушений соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, представленных к защите. Новизна исследования прежде всего обусловлена тем, что диссертант впервые изучил распространенность МС и отдельных его компонентов - ожирения и инсулинорезистентности у населения республики Таджикистан и установил распространенность, и тенденцию к регулярному ежегодному. Выявлено, что МС встречается у 7,2%-13,5% респондентов, при том, что компоненты МС выявляются чаще. Так, автором показано, что 20,2% популяции страдает от избытка массы тела, характерного больше для мужчин молодого и среднего возрастов, проживающих в городских условиях и женщин молодого и среднего возрастов из числа жителей сельских местностей.

Путем многофакторного регрессионного анализа, исследования корреляционных связей и отношения шансов автором были выявлены основные роль таких факторов, как женский пол, молодой возраст, высшее образование, избыточное и чрезмерное употребление пищи и мучных изделий от установленной нормы, регулярный или ежедневный стресс, тяжёлая умственная работа, режим и характер труда, не требующих чрезмерной траты энергии.

На основании исследования механизмов развития и биохимических маркеров течения МС, соискатель доказал роль высокой лептинемии, инсулинорезистентности, недостаточности тестостерона и витамина Д, а также гиперкортизолемии как биохимических маркёров риска МС.

С целью разработки новой концепции патогенеза развития ожирения и МС автором был разработан способ моделирования острого эмоционально-иммобилизационного стресса в эксперименте и путём серий экспериментальных исследований на крысах и кроликах впервые доказана его роль на развитие обсуждаемой патологии у будущего потомства. Кроме того, соискатель впервые изучив уровень психоэмоционального состояния респондентов установил высокую ассоциацию и взаимосвязь хронического тяжелого стресса с ожирением что обусловлено активацией функциональной активности центральной нервной системы с доминированием пищевого поведения по типу «заедание стресса». В работе также доказано низкая адаптационная возможность к преодолению негативного воздействия стресса у лиц страдающие ожирением.

Автором доказана роль эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, системной гипоксии, изменения кислотно-основного равновесия, недостаточности гормонального гомеостаза, и других показателей в развитии и обратной взаимосвязи ОЖ и МС. Путем проведения серии экспериментальных работ диссертантом выявлено развитие периферической гипоксии, снижение антиоксидантной активности организма с частичным переходом на анаэробный катаболизм, нарушение функционального состояния моторной и эвакуаторной функции пищеварительного тракта.

Диссертант применил методику исследования композитного состава тела – биоимпедансный анализ и исследование метаболической активности жировой ткани по уровню лептина в сыворотке крови. Эти методики не только качественно улучшили диагностику МС, но и легли в основу разработки научно-обоснованного алгоритма диагностики и мониторинга за состоянием пациентов.

На основании выявленных факторов риска и новых патогенетических звеньев ожирения и метаболического синдрома диссертантом предложен адаптированный в условиях республики Таджикистан алгоритм, позволяющий значимо улучшить своевременное выявление и коррекцию ожирения и метаболического синдрома.

С учетом характерных для региона факторов риска и выявленных новых патогенетических звеньев развития ожирения и метаболического синдрома предложен комплекс мероприятий, направленных на прогнозирование развития, профилактики и качественной диагностики метаболического синдрома и ожирения.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, указанных в диссертации. Достоверность полученных результатов и оценка их надежности подтверждены правильным построением методологии и дизайном исследования, адекватно определенными целью, задачами исследования, достаточным объемом клинического материала, объективным и статистическим анализом полученных результатов, сравнением полученных результатов с данными различных исследований, публикацией полученных результатов в авторитетных рецензируемых журналах, где статьи проходили двойное слепое рецензирование. Также обоснованность результатов диссертации обусловлена использованием в ходе её реализации адекватных методов исследования и диагностики, и проведение необходимых экспериментальных исследований, позволивших решить поставленные в диссертации задачи.

Таким образом, все вышеперечисленные подтверждают, что выводы и рекомендации, полученные в диссертации, имеют высокую доказательную базу, обоснованы и достоверны.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Значимость полученных в диссертации результатов в науки подтверждается разработкой новой научной концепции развития МС, получением новых научных

данных и представлений об эпидемиологической картине и факторов риска МС, выявлением особенностей биохимических, гормональных и метаболических изменений в организме и разработкой адаптированного алгоритма профилактики и прогнозирования МС с учетом выявленных особенностей в условиях региона. Кроме того, ценным в научном плане можно считать установленные автором характерные изменения со стороны показателей липопероксидации, кислотно-основного равновесия, дисфункции эндотелия, метаболизма гормонов и витамина Д при МС, особенностям изменения моторной и эвакуаторной функций пищеварительного тракта на фоне ожирения.

Большую практическую значимость также представляют рекомендации автора по профилактике развития ожирения и метаболического синдрома не только с помощью нормализации диеты, но и контроля за воздействием постоянных стрессорных факторов, режимом и характером труда с учетом особенностей региона. Большую практическую ценность также имеют рекомендации в стратегии лечения когорты пациентов с ожирением и МС необходимости учета окислительного стресса, дисфункции эндотелия, дефицита витамина Д, оценки эндокринного статуса.

В экономическом плане большое значение имеет предложения по широкому внедрению предложенного автором адаптированного алгоритма профилактики, диагностики и прогнозирования ожирения и МС с учётом новых патогенетических звеньев и выявленных факторов риска их развития в условиях региона.

Социально значимым считается ранняя диагностика и профилактика МС среди населения, своевременная коррекция модифицируемых факторов риска их развития, а также проведения регулярного скрининга на предмет ОЖ и МС.

Научный вклад соискателя в решение научной проблемы с оценкой его значимости. В рамках диссертационной работы соискателем впервые в республике Таджикистан были внедрены методики биоимпедансного изучения композитного состава тела и исследование уровня лептина в сыворотке крови. Также соискатель на основании проведения различных опытов в кооперации с другими специалистами разработал 6 изобретений по теме диссертации, на которые получены патенты. Полученные дополнительные данные о механизмах развития ожирения, связанные с воздействием острого или хронического стрессов, является подтверждением его вклада в решение проблемы МС.

Впервые в клинической практике республики Таджикистан диссертантом был осуществлён скрининг на предмет МС среди неорганизованной популяции. Также им был проведен опрос каждого обследованного респондента с целью выявления характерных факторов риска развития МС, а также степени психоэмоционального состояния. Полученные в ходе исследования данные были обработаны и подвергнуты статистическому анализу лично самым автором. Также соискатель внес свой вклад в изучении взаимосвязи МС с изменением кислотно-

основного равновесия, эндотелиальной функции, окислительного стресса, обмена холекальциферола и серотонина.

Публикация результатов диссертации в рецензируемых научных журналах. Полученные в диссертационной работе результаты нашли свое отражение в 42 научных печатных работ, из них 29 статьи в рецензируемых периодических научных изданиях. Также автором были получены 6 патентов на изобретения и 1 рационализаторское предложение. Все опубликованные научные работы прошли одно или двойное слепое рецензирование, что подтверждает высокий научный их уровень.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Докторская диссертация Абдуллозоды С.М. написан в традиционном стиле, её структура и содержание полностью соответствует рекомендациям Инструкции о порядке оформления диссертаций и автореферата диссертаций, утверждённой решением Президиума ВАК при Президенте Республики Таджикистан от 31 марта 2022 года, №3. Каждая глава диссертации имеет подглавы, изложение мысли и текста в ней идет в строгой последовательности создав тем самым внутреннее единство. Список использованной литературы в диссертации оформлен по ГОСТу 7.1-2003, что не противоречит установленным требованиям.

Оценка структуры и завершенности диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 307 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, литературного обзора, главы описания клинического материала и использованных методов исследования, 6 глав полученных автором результатов, раздела обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому их применению, списка литературы и опубликованных автором научных работ по теме диссертации. В списке литературы приведены метаданные 294 источников из которых 149 на русском и 145 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 69 таблицами.

В разделе «**Введение**» приведены актуальность темы исследования, степень изученности научной проблемы, связь работы с научными программами и проектами, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, согласно установленным требованиям.

Обзор литературы написан путем критического анализа литературы посвященные вопросам распространенности, факторов риска, особенностей диагностики МС. Данную главу заканчивает подраздел, посвященный роли психологического стресса в развитие ожирения и МС.

Глава «Материалы и методы исследования» включает подробные данные по дизайну и методологии исследования, клиническому и экспериментальному

материалу, использованных методов диагностики, техники проведения экспериментов и характеристики полученных патентов на изобретения. Также в этой главе приводится характеристика использованных животных для осуществления эксперимента и соблюдения этических норм для их защиты.

Объектами исследования явились 1304 человек из числа жителей столицы и двух районов – Гиссара и Рудаки, которые прошли полное обследование на предмет выявления у них МС и его отдельных компонентов. Объектами экспериментальных исследований явились самки крыс «Вистар» и крольчихи «Серый великан». Заканчивается глава описанием использованных современных методов статистической обработки и анализа клинического материала.

Глава 3 диссертации полностью посвящена эпидемиологической характеристике МС и двух важнейших его компонентов – сахарному диабету и ожирению. Автором подробно приводится анализ полученных данных по исследованию этих параметров в зависимости от пола, возраста и региона проживания населения.

Также в этой главе представлены результаты проведенного скрининга МС и возможных факторов риска его развития. Путем поперечного скрининга по критериям ВОЗ, МС был выявлен у 7,2% обследованных, по критериям IDF – у 13,5%. Кроме того, у 20,2% респондентов было выявлено различная степень ожирение, которое в последующем может привести к МС.

По данным автора показано, что у обследованных лиц в генезе МС и ожирения значимую роль играли объем, характер и состав употребляемой пищи, избыточный приём хлеба или мучных изделий, нарушения стула, низкая физическая активность, частый или хронический стресс и психическая нагрузка, а также продолжительное нахождение в сидячем или лежачем положении. Глава хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами.

Глава 4 работы посвящена новой концепции патогенеза развития МС и согласно данным автора главную роль в этом играет нарушение пищевого поведения из-за неадекватного функционирования центральной нервной системы обусловленное воздействием острого или хронического стрессов. Как показывает диссертант, под воздействием острого эмоционально-иммобилизационного и хронического психологического стрессов у лабораторных животных изменяется пищевое поведение в сторону избыточного употребления пищи, что приводит постепенному увеличению массы тела и развитию ожирения. Эти результаты были показаны на крысах-самках линии Вистар, а также в экспериментах на кроликах.

Подтверждением экспериментально полученных данных служит то, что у обследованных респондентов с ожирением различной степени тяжести отмечались наивысшие показатели уровня стресса, с их превалированием у мужчин среднего и женщин всех возрастов, имевших расстройства пищевого поведения по типу компульсивного переедания для устранения стресса. По данным автора у респондентов с ОЖ 1 степени по сравнению лицами с нормальным ростом-весовым

показателем медиана уровня стресса была выше на 38,9%, у лиц с ОЖ 2 степени – на 54,2%, при морбидном ОЖ – на 69,4%.

Глава 5 диссертации посвящена результатам внедренного автором первого опыта биоимпедансного анализа композитного состава тела и исследований метаболической активности жировой ткани.

Выявлено, что с увеличением индекса массы тела отмечается не только значимое увеличение содержание жировой массы, но и внеклеточной жидкости, минеральной массы костной ткани и соответственно этому уменьшается доля скелетной мышечной массы, а также в ряде случаев удельный основной обмен.

Глава 6 диссертации посвящена исследованию показателей окислительного стресса, кислотно-основного равновесия, маркеров эндотелиальной дисфункции и серотонина при МС и ОЖ. По данным автора отмечалась прямая корреляция увеличения ИМТ с развитием окислительного стресса на фоне ОЖ.

К числу новизны работы относится исследования серотонина при ОЖ и МС. Было выявлено, что с увеличением ИМТ отмечается пропорционально значимое снижение концентрации серотонина в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии снижения перистальтической активности кишечника на фоне ОЖ или же подавленного настроения обследованных и связанным с этим нарушением пищевого поведения. Индекс массы тела имели отрицательную корреляционную связь с концентрацией серотонина, что доказывает взаимосвязь уровня серотонина с развитием ОЖ.

В **главе 7** диссертационной работы представлены результаты изучения ряд важнейших гормонов и витамина Д. автором было выявлено, что на почве ОЖ и МС отмечается значимое увеличение показателей инсулина, ТТГ, Т4, лептина и кортизола, уменьшение концентрации Т3 и тестостерона. По данным автора с увеличением ИМТ отмечается гормональный дисбаланс связанный не только с ожидаемой развитием инсулинорезистентности, но и гипотиреозом, дисфункцией половых гормонов и увеличением кортизола, что необходимо учитывать. Автором отмечено, что с увеличением ИМТ наблюдается значимое снижение уровня витамина Д в сыворотке крови.

Последняя глава диссертации – **глава 8** посвящена оптимизации комплексной программы раннего выявления, профилактики и своевременной коррекции ОЖ и МС, адаптированной к условиям республики Таджикистан. Соискателем с целью оценки и определения степени тяжести МС была предложена методика для прогнозирования и определения степени тяжести МС у людей, относящихся к группе риска и имеющих соматическую патологию. Положительными сторонами предложенного способа являются: ранний и своевременный информативный метод диагностики и прогнозирования степени тяжести МС у людей, относящихся к группам риска.

Таким образом, широкое практическое применение предлагаемых автором мероприятий позволяют значительно улучшить профилактику и прогнозирование МС среди большой когорты населения региона.

Глава «Обсуждение полученных результатов» коротко отражает основные моменты диссертации и полученные результаты представлены в сравнительном аспекте с данными, полученными в научных исследованиях других специалистов. Автор достаточно убедительно показывает отличие и новизну полученных результатов, от результаты научно-практических работах других специалистов, показав их практическую значимость.

Выводы и рекомендации по практическому использованию результатов диссертационной работы сформулированы в соответствии с полученными результатами, имеют высокую доказательную базу и вытекают из существа проделанной работы.

Список литературы состоит из 294 опубликованных ранее научных работ отечественных и зарубежных специалистов, большинства из которых опубликованы в последний пять лет.

Вопросы и замечания. Принципиальных замечаний нет, однако в порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. С чем по мнению автора связано снижение уровня витамина Д при увеличении индекса массы тела (ИМТ) и требует ли это обязательной коррекции препаратами витамина Д?
2. Почему при увеличении ИМТ развивается ацидоз? Это связано с нарушением вентиляции (газовый ацидоз) или это негазовый ацидоз? Влияет ли этот ацидоз на другие показатели, которые также меняются у больных с ожирением?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа к.м.н. Абдуллозода Саида Муртазо «Метаболический синдром: эпидемиологическая характеристика, патогенетические особенности и совершенствование профилактических мероприятий в Республике Таджикистан», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.02.02–Эпидемиология, 14.03.03–Патологическая физиология, является самостоятельным, законченным квалификационным научно-исследовательским трудом, в котором диссертант решил актуальную задачу по эпидемиологической оценке и определении некоторых звеньев патогенеза метаболического синдрома в Республике Таджикистан. Автором разработан научно-обоснованный алгоритм его профилактики и ранней диагностики, имеющее важное научное, практическое, социальное и экономическое значение.

По своей актуальности, новизне и объёму выполненных исследований, теоретическому и практическому значению, сделанным выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа к.м.н. Абдуллозода Саида Муртазо соответствует всем требованиям раздела 3 п. 32, 33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденное постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267 (с внесением изменений и дополнений 26

июня 2023 года №295), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.02.02–Эпидемиология, 14.03.03–Патологическая физиология, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по обеим указанным шифрам.

Официальный оппонент:

**д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой патофизиологии
с курсом клинической
патофизиологии**



Власов

Власов Тимур Дмитриевич



«03» июня 2024 г.

Подпись руки заверяю: *Власов Т.Д.*
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва
«03» 06 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
Тел./факс: +7 (812) 338–78–95; e-mail: info@1spbmgmu.ru