

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Басова Александра Александровича на диссертацию Ганенко Лилии Александровны на тему «Фенотипы ожирения и их связь с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.19 – эндокринология и 1.5.4 – биохимия

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Ганенко Л.А. посвящена изучению взаимосвязи микробиома кишечника и эндокринной функции жировой ткани с разными фенотипами ожирения. Высокая распространенность ожирения, как основного фактора развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, безусловно, требует разработки новых подходов в диагностике и оптимизации стратегии профилактики и лечения данной патологии, что определяет актуальность настоящей работы. Эпидемиологические данные и клинические исследования показали, что ожирение является неоднородным заболеванием, при этом не все страдающие ожирением люди подвергаются одинаковому риску осложнений. В результате накопления информации об ожирении появилась классификация ожирения на основании наличия или отсутствия кардиометаболических нарушений: метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение.

В настоящее время микробиота кишечника рассматривается в качестве самостоятельного органа с собственным метаболизмом, который не только потребляет питательные вещества, но и производит их, являясь важной частью таких процессов, как энергетический обмен, модуляция гомеостаза глюкозы и липидов, а также синтез витаминов. Особая роль метаболической функции симбиотической микробиоты в поддержании гомеостаза макроорганизма принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам, которые являются продуктом бактериальной ферментации

сложных полисахаридов. Структура, функция и разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с ожирением отличаются от таковых у здоровых лиц и имеют определённые особенности при различных фенотипах ожирения. На сегодняшний день проведено незначительное количество исследований, изучавших роль микробиома кишечника в развитии метаболической дисфункции.

Помимо микробиома кишечника, жировая и мышечная ткани так же могут определять фенотип ожирения путем секреции биологически активных пептидов — адипокинов и миокинов. Дисбаланс этих повышающих и понижающих инсулиносенситивность и адипогенез биологически активных пептидов может способствовать развитию метаболических осложнений, таких как инсулинорезистентность, вялотекущее воспалительное ремоделирование жировой ткани, внеклеточное депонирование липидов, атеросклероз и другие.

Помимо вышеизложенного, есть данные, что социально-поведенческие факторы, такие как диета, физическая активность, употребление алкоголя и курение, так же могут вносить вклад в развитие того или иного фенотипа ожирения. Представленная на рецензию диссертационная работа актуальна, поскольку она направлена на достижение новых знаний о взаимосвязи макроорганизма и ассоциированной с ним микробиоты и эндокринной функции адипоцитов, необходимых для раскрытия неизученных механизмов их участия в развитии такого широко распространенного неинфекционного заболевания, как ожирение, и разработки патогенетически обоснованного подхода к лечению его различных форм.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированы в диссертационной работе

В диссертационную работу включены результаты комплексного обследования 265 пациентов (136 пациентов в основной группе с

ожирением, 129 человек в контрольной группе). Достоверность данных, в том числе, обеспечивается четким подбором требований к формированию клинических групп и проведением развернутой клинико-лабораторной диагностики пациентов на основании известных критериев Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP, США).

Все группы обследованы по единому протоколу. Дизайн исследования соответствует целям и задачам научной работы. Тщательный анализ данных современной литературы по теме исследования, достаточное количество проведенных исследований, применение современных методов исследования и статистической обработки данных убеждают в достоверности научных положений и выводов диссертации. Сформулированные выводы отражают суть проведенных исследований.

Научная новизна полученных результатов диссертационного исследования, выводов и рекомендаций

В результате проведенного исследования получены данные об особенностях биохимических, гормональных и микробиологических показателей у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением. Автор диссертационной работы провел метагеномное секвенирование микробиоты у пациентов с разными фенотипами ожирения с последующим скринингом прогнозируемой представленности путей биосинтеза витаминов группы В, витамина К и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), на основании чего был показан дисбаланс в представленности метаболических путей синтеза витаминов и КЦЖК в микробном сообществе, который отражает нарушение метаболической функции микробиоты фекалий и деградации метаболического симбиоза в системе «макроорганизм-микробиота» при различных фенотипах ожирения.

Так же необходимо отметить, что на основании полученных данных о таксономической принадлежности доминирующих представителей

кишечной микробиоты известных подцарств бактерий в ранге филотипов (основная часть которых относится к некультурабельным), а также на основании установления численности OTUs и индексов альфа-разнообразия у здоровых людей и больных ожирением автор подошел к оценке ведущего показателя стабильности микробного сообщества (альфа-разнообразия), что было бы невозможным при использовании традиционного микробиологического анализа.

Кроме того, безусловно, важными являются представленные данные о количественных показателях преобладающих филотипов в кишечнике у здоровых лиц и больных разными метаболическими типами ожирения. Сведения о подобных показателях микробиоты, полученных геномными методами, в отечественной литературе до сих пор единичны. Методом мультиплексного иммуноферментного анализа изучено содержание в сыворотке крови биологически активных веществ – аспросина, остеокина, миостатина, VEGF и FGF21 и представлены результаты их уровня при метаболически здоровом и метаболически нездоровом фенотипе ожирения. Кластерный анализ изучаемых показателей позволил соискателю получить данные о наличии взаимосвязи между альфа-разнообразием микробиома кишечника и метаболическим фенотипом ожирения.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Рецензируемая работа вносит существенный вклад в представление о роли жировой ткани как полноценного эндокринного органа и участии микробиома кишечника в патогенезе метаболических нарушений при ожирении. Результаты работы, касающиеся качественно-количественных характеристик бактериальной составляющей кишечной микробиоты на уровне филотипов обогатят современные представления о таксономическом составе микробиоты кишечника у жителей России и

внесут вклад в формирование знаний об его норме и отклонениях от нее при ожирении и его разных фенотипах.

Диссертационная работа Ганенко Лилии Александровны выделяется комплексным подходом в изучении ожирения и его фенотипов. Полученные данные могут применяться в прогнозировании дальнейшего клинического течения ожирения и использоваться для планирования лечебной тактики пациентов с ожирением. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу консультативно-поликлинического и терапевтического отделений клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, в Центре эндокринологии и сахарного диабета МБУЗ «Городская больница №20 города Ростова-на-Дону»; в научной и учебной работе кафедры внутренних болезней №3, кафедрах повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации для повышения уровня фундаментальной подготовки и формирования клинического мышления у студентов, клинических ординаторов и курсантов.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 207 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 31 рисунок и 42 таблицы. Список литературы насчитывает 367 публикаций, из них 6 отечественных и 361 иностранных.

Во введении освещена актуальность диссертационной работы, обоснована необходимость проведения научного исследования по данной тематике, сформулированы цель и задачи исследования.

В главе I «Обзор литературы» отражен современный взгляд на проблемы, связанные с эпидемиологией ожирения и его фенотипов, диагностикой, этиологией и патогенезом. Подробно описана роль адипокинов, миокинов, микробиома кишечника и его метаболитов в развитии ожирения и метаболических фенотипов ожирения. В конце главы автор акцентирует внимание на тех вопросах, которые до настоящего времени не были решены полностью и на основании которых обосновывается выбранное направление исследования.

Глава II «Материалы и методы исследования» представлена характеристикой обследуемых групп и методов исследования. Автором обследовано 136 взрослых пациентов с ожирением. Представлены критерии разделения пациентов на группы в зависимости от критериев NCEP ATR III. Подробно описаны методы исследования и дизайн работы. Методы статистической обработки современны и разнообразны. В целом, объем проведенных исследований обеспечивает получение объективных результатов. Главы III, IV, V отражают результаты исследования обследуемых групп пациентов и сопоставление полученных результатов. Выводы и практические рекомендации основаны на фактическом материале и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Диссертационная работа Ганенко Л.А. оформлена в соответствии с требованиями ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат полностью соответствует основному содержанию и положениям диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы, научные положения, выводы и практические рекомендации многократно докладывались автором на конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 статей, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 6 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science), и 6 тезисов докладов.

Вместе с тем при изучении работы к автору диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1) Известно, что при ожирении наблюдается снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови, в связи с чем следует уточнить: как выявленное в представленном исследовании снижение представленности метаболических путей синтеза витамина В₁₂ у больных с метаболически нездоровым ожирением может вносить вклад в гиповитаминоз В₁₂?

2) Существуют данные о том, что прием метформина может вызвать гиповитаминоз В₁₂ и при этом метформин часто назначается пациентам с метаболически нездоровым ожирением. Поэтому необходимо указать какова вероятность, что снижение представленности метаболических путей синтеза витамина В₁₂ является побочным действием метформина?

3) В диссертационной работе отмечено, что при метаболически здоровом ожирении было выявлено повышение представленности метаболических путей синтеза КЦЖК, в связи с чем необходимо разъяснение: как отсутствие возрастания данных путей при метаболически нездоровом ожирении соотносится со снижением представленности метаболических путей синтеза витамина В₁₂?

4) В исследовании подчеркивается, что поведенный корреляционный анализ показал участие остеокина в системе регуляции при

метаболически нездоровом ожирении. Поэтому важным представляется более подробное разъяснение: о чем, на ваш взгляд, это может свидетельствовать?

Следует отметить, что все указанные вопросы принципиально не влияют на общую положительную оценку диссертации и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Ганенко Лилии Александровны на тему «Фенотипы ожирения и их связь с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.19 – Эндокринология и 1.5.4 – Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой проведен комплексный анализ клинических и лабораторных данных у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением, и по совокупности полученных результатов может быть квалифицирована как работа, в которой содержится решение важной для медицинской науки задачи, касающейся новых теоретических и практических подходов медицинской помощи для пациентов с разными фенотипами ожирения, позволяющих повысить их качество и эффективность, а именно – изучена взаимосвязь фенотипов ожирения с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования и научно-практической значимости полученных результатов, работа Ганенко Л.А. полностью соответствует требованиям, предъявленным к диссертациям на соискание ученых степеней п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановления правительства РФ №842 от 24.09.2013 года (редакция от 26.09.2022г. №1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор Ганенко Л.А., заслуживает присуждения искомой степени по специальностям: 3.1.19 – Эндокринология и 1.5.4 – Биохимия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фундаментальной
и клинической биохимии
старший научный сотрудник
отдела клинико-экспериментальной иммунологии
и молекулярной биологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Басов
Александр Александрович

Подпись д.м.н., профессора кафедры
фундаментальной и клинической биохимии
А.А. Басова заверяю:
ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор философских наук,
профессор

Ковелина
Татьяна Афанасьевна

«20» 09 2023г.



Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4
Телефон: (861) 268-36-84
e-mail: corpus@ksma.ru