

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2023 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности на диссертационную работу Ганенко Лилии Александровны на тему: «Фенотипы ожирения и их связь с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.19. Эндокринология и 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы исследования

Ожирение является эпидемией XXI века. Значительная часть населения большинства стран мира имеет избыточный вес или ожирение, которое лежит в основе многих хронических неинфекционных заболеваний. Характерная для ожирения инсулинорезистентность является основным патогенетическим механизмом развития сахарного диабета 2 типа - инвалидизирующего заболевания, имеющего огромную медицинскую и социальную значимость. У пациентов с ожирением в несколько раз увеличены сосудистые и онкологические риски. Многочисленными исследованиями показана неоднородность метаболического статуса пациентов с ожирением, что позволило выделить различные фенотипы этого патологического состояния. Так, хотя мета-

болически нездоровое ожирение встречается наиболее часто, у значительной части пациентов избыточное накопление в организме жира не сопровождается артериальной гипертензией, а также нарушениями углеводного и липидного видов обмена. Ключевым фактором, определяющим формирование метаболически нездорового ожирения является дисфункция белой жировой ткани - адипозопатия, что сопровождается выработкой большого числа адипокинов, обладающих провоспалительной и проатерогенной активностью.

Для жировой ткани характерна крайне высокая биохимическая и эндокринная активность, что проявляется в гиперсекреции широкого спектра белков и пептидов (адипокинов), оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме. Патологические биохимические процессы, происходящие в жировой ткани при ожирении, представляют интерес и с фундаментальной, и с практической точек зрения.

Чрезвычайно актуальной задачей является поиск биохимических маркеров метаболических нарушений при ожирении. Адипокины являются наиболее значимыми прогностическими маркерами развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и различных метаболических нарушений у больных с ожирением, связывающими между собой жировую ткань и другие ткани, включая гипоталамические структуры, печень, поджелудочную железу и мышцы. При ожирении необходим контроль синтеза и секреции адипокинов с диабетогенными и провоспалительными свойствами (лептин, висфатин, кемерин, васпин, апелин, резистин), а также уровня адипонектина и оментина, обладающих противоположными характеристиками.

К важному механизму регуляции объема и функции жировой ткани относят состояние микробиоты кишечника. Предполагается, что регуляторная ось «микробиота кишечника – жировая ткань» может определять гетерогенность ожирения, однако сведения о роли данной оси в поддержании метаболического здоровья немногочисленны и противоречивы. В этой связи тема диссертационного исследования, посвященная изучению взаимосвязи фенотипов ожирения с кишечной микробиотой, представляется актуальной и

значимой, так как способствует определению новых предикторов формирования и разработке методов профилактики метаболически нездорового фенотипа ожирения.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые проведена комплексная оценка взаимосвязи микробиома кишечника, адипокинового профиля и биохимического профиля у лиц с различными фенотипами ожирения. Показана взаимосвязь альфа-разнообразия микробиоты кишечника с уровнем гликемии у пациентов с метаболически здоровым ожирением, а также с нарушениями липидного профиля у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

Получены новые данные об особенностях метаболических путей синтеза короткоцепочечных жирных кислот, витаминов (В1, В2, В6, В12, К) у лиц с различными фенотипами ожирения.

Впервые изучено совокупное содержание целого ряда регуляторных факторов - аспросина, остеокина, миостатина, VEGF и FGF21 в сыворотке крови у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением, а также проведено сопоставление полученных результатов с показателями в группе здоровых лиц. Установлена роль остеокина в системе регуляции обменных процессов при метаболически нездоровом ожирении.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Показана взаимосвязь фенотипов ожирения с эндокринной функцией жировой ткани и состоянием кишечной микробиоты. Полученные в исследовании данные расширяют представления о функционировании оси «микробиом кишечника – жировая ткань» и уточняют ее особенности при метаболически здоровом и метаболически нездоровом ожирении. Результаты исследования позволяют прогнозировать формирование варианта метаболического фенотипа ожирения, что может способствовать разработке принципов ранней профилактики метаболических нарушений при ожирении.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы в качестве основы для разработки принципиально нового метода лечения ожирения и метаболических нарушений, основанного на модуляции микробиома кишечника с помощью пре- и пробиотических препаратов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные автором задачи диссертационной работы выполнены в полном объеме, цель исследования достигнута. Сформулированные научные положения и выводы основаны на достаточном количестве обследованных пациентов с ожирением с использованием современных методологических подходов и методов, корректных критериев статистической обработки. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждаются полученными результатами исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу медицинских учреждений, в которых проводится обследование и лечение больных с ожирением. Полученные новые теоретические данные могут быть внедрены в программу обучения студентов медицинских университетов по дисциплинам «эндокринология», «терапия» и «биохимия» и курсантов на циклах повышения квалификации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, написано научным языком, читается с интересом, демонстрирует способность автора к анализу литературы и собственных результатов. Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, прак-

тических рекомендаций, а также раздела, посвященного перспективам дальнейшей разработки темы исследования, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 42 таблицами. Список литературы содержит 367 источников. Следует отметить ограниченное использование отечественных публикаций, доля которых составляет менее 2% от общего числа источников литературы.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор раскрывает современное представление о проблеме ожирения и его фенотипов на основе анализа преимущественно зарубежных исследований. Всесторонне обсуждаются патогенетические особенности формирования различных фенотипов ожирения. Раскрыты современные представления о роли кишечной микробиоты в индукции инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Обсуждаются предикторы эволюции метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип.

Во второй главе описывается дизайн и методы исследования, которые были использованы в диссертационной работе, а также методы статистической обработки результатов. Необходимо отметить, что данные о таксономической принадлежности доминирующих представителей кишечной микробиоты у обследованных лиц получены при помощи все еще ограниченно доступной отечественным исследователям технологии метагеномного секвенирования.

В 3, 4 и 5 главах диссертации представлены результаты обследования больных с разными фенотипами ожирения и лиц контрольной группы. Проведено всестороннее представление полученных данных.

В обсуждении подробно проанализированы полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволило сформулиро-

вать достаточно полное представление о проделанной работе и ориентации соискателя в проблемной области науки.

В заключении автор резюмировал основное содержание диссертационного исследования. Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание основных разделов диссертации и полученные результаты исследования. В нем отражены актуальность, цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выводы работы.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ литературы по тематике диссертации, сформулированы цель и задачи исследования. Автором разработан дизайн исследования, самостоятельно выполнены все этапы исследования. Самостоятельно проведен отбор пациентов в исследование, сформированы группы обследуемых лиц, проведен сбор анамнестических данных и клинический осмотр. Автор принимал личное участие в преаналитической подготовке биологического материала (кровь, фекалии) для дальнейшего лабораторного исследования, а также анализировал полученные результаты. Автор принимал непосредственное участие в подготовке статей, представлении результатов исследования на съездах и конференциях.

Апробация работы

По материалам работы опубликовано 14 печатных работ, из них 8 статей: 2 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 6 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science. Кроме того, опубликовано 6 тезисов – в изданиях научных съездов и конференций (3 – в оте-

чественных, 3 – в зарубежных). Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на национальных конгрессах, а также в рамках всероссийских и региональных научно-практических конференций.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

В диссертации присутствует ряд недочетов оформительского характера, некоторые неудачные стилистические обороты. Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. В ходе изучения представленной диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Насколько обосновано и целесообразно применение методики секвенирования микробиома кишечника пациентов с ожирением в реальной клинической практике для персонификации лечебной тактики?
2. Объясните, почему уровни провоспалительных адипокинов, с одной стороны, повышаются при ожирении, а с другой — повышение содержания этих белков оказывает благоприятное воздействие на организм после физической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертация Ганенко Лилии Александровны на тему: «Фенотипы ожирения и их связь с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани», является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача: изучение предикторов и обоснование методов профилактики формирования метаболически нездорового фенотипа ожирения.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415) утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Ганенко Лилия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.19. Эндокринология и 1.5.4. Биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга и кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 179 от 25 сентября 2023 года.

Заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

 Ю.Ш. Халимов

Заведующий кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

 Л.В. Васина

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru; <https://www.lspbgmu.ru/ru/>



Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам: 
М.А. Пищелёва
26 09 2023г.