

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Квитковой Людмилы Владимировны на диссертационную работу Алфёровой Влады Игоревны «Клинико-гормональные характеристики женщин молодого возраста с разными метаболическими фенотипами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология

Актуальность темы диссертационной работы

Одной из основных причин смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Традиционно, эта группа нозологий ассоциируется с ожирением. Однако открытия последних лет убедительно продемонстрировали рост кардиоваскулярной заболеваемости среди лиц с нормальной массой тела, а в ряде случаев - и более высокие показатели смертности от ССЗ среди этой категории населения. В этой связи особую актуальность приобретает концепция метаболического фенотипирования лиц с разной массой тела с целью персонифицированной стратификации риска ССЗ. В основе современных подходов к диагностике метаболически здорового фенотипа (МЗФ) и метаболически нездорового фенотипов (МНЗФ) лежат критерии метаболического синдрома, однако для качественной верификации метаболического фенотипа недостаточно показателей антропометрии, артериального давления, липидного профиля и глюкозы. Не случайно в последние годы ряд исследователей предлагают включить в диагностику МЗФ и МНЗФ различные маркеры воспаления, в том числе гормональные (например, лептин, адипсин и др.). Но до настоящего времени общепринятые критерии метаболического фенотипа не разработаны. В этой связи диссертационная работа Алфёровой В.И., посвященная поиску маркеров метаболически нездорового фенотипа у молодых лиц с различной массой тела, позволит диагностировать предрасположенность к нему задолго до манифестации классических критериев. Это указывает на важность и актуальность диссертационного исследования Алфёровой В.И.

Исследование соответствует направлению из Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. №642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации») - переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных), что также подчеркивает его актуальность.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда, что подтверждает высокую значимость, актуальность и важность проведенного исследования не только в региональном масштабе, но и в масштабе страны.

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

Исследование состоит из двух этапов, каждый из которых имеет четкий дизайн. На первом этапе проведена оценка распространенности МЗФ и МНЗФ в обследуемой выборке женщин (655 человек), на втором этапе изучены клинические, биохимические и гормональные отличия МЗФ и МНЗФ. Исследуемая выборка женщин 25-44 лет сформирована с использованием четких критериев включения и исключения. Размер выборки достаточен и позволяет получить статистически достоверные результаты.

Методы, с помощью которых проведено диссертационное исследование, современные, что также не позволяет сомневаться в достоверности полученных результатов и, соответственно, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Участники исследования отобраны на основе материала крупного скрининга, проведенного на базе НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в 2013-2017 гг. Статистическая обработка данных закономерна, выбранные методы статистического анализа корректны.

Таким образом, достоверность и обоснованность результатов не вызывает сомнений. Научные положения, выводы, рекомендации соответствуют полученным результатам.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данных, представленных в диссертации, не вызывает сомнений.

Впервые в Сибири проанализирована распространенность МЗФ и МНЗФ среди женщин 25-44 лет. Показана более высокая распространенность МЗФ в выборке молодых женщин, а также значимо более высокие показатели частоты МНЗФ у лиц с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению с нормальной массой тела. Впервые проведен анализ распространенности МЗФ и МНЗФ в подгруппах с нормальной, избыточной массой тела и ожирением в квартилях показателей гормонов и адипоцитокинов.

Впервые в Сибири изучены биохимические и гормональные характеристики молодых женщин с МЗФ и МНЗФ при разных ИМТ. Выявлены более высокие показатели ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, глюкозы, АЛТ, ГГТП, ЩФ, С-пептида, лептина, интерлейкина - 6, фактора некроза опухоли альфа и более низкие уровни общего и прямого билирубина при МНЗФ.

Впервые в Сибири проанализированы корреляционные связи гормонов и адипоцитокинов с кардиометаболическими показателями у молодых женщин. Отмечено, что С-пептид, лептин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, индекс лептин / адипонектин имеют наибольшее количество связей с изученными антропометрическими и биохимическими показателями.

Впервые в России изучены тренды клинико-лабораторных показателей в группах индекса массы тела у женщин с МЗФ и МНЗФ. В группе МЗФ при увеличении массы тела от нормальной массы к ожирению показано

возрастание САД, ДАД и возраста и снижение ХС-ЛПВП, общего билирубина. В группе МНЗФ увеличивались ЩФ, прямой билирубин, снижались САД, ДАД.

Впервые в России при помощи ROC-анализа определены пороговые значения С-пептида (1,3 нг/мл), лептина (8,6 нг/мл), интерлейкина 6 (1,6 пг/мл), индекса лептин/адипонектин (0,103) для определения МНЗФ у женщин 25-44 лет. В ходе многофакторного логистического регрессионного анализа установлен факт повышения шанса наличия МНЗФ при уровне С-пептида выше 1,3 нг/мл в 4,3 раза, лептина выше 8,6 нг/мл – в 3,2 раза.

Таким образом, значительная часть материалов, представленных в данной работе, ранее не были изучены в Сибири и России, а некоторая часть проанализирована впервые в мире.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликованы 20 научных работ, из которых 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ (из них 2 индексированы в базе данных Scopus или Web of Science). Публикации полностью отражают полученные результаты.

Результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на региональных, российских, международных конференциях, съездах и симпозиумах.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертационная работа представлена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка

иллюстративного материала. Диссертация проиллюстрирована 19 рисунками, материал представлен в виде 36 таблиц. В списке литературы 201 источник литературы (49 отечественных источника, 152 зарубежных источника).

Материал в диссертации изложен структурировано, четко и логично. Работа написана профессиональным языком с корректно использованной научной медицинской терминологией.

Во введении представлена информация об актуальности, степени разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, представлены положения, выносимые на защиту, указаны степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, объем и структура работы, приведены данные по публикациям результатов исследования.

Обзор литературы включает в себя исчерпывающие данные о современных подходах к диагностике метаболических фенотипов, приводится историческая справка о формировании концепции метаболического фенотипирования. В главе приводится сборная таблица по существующим наборам диагностических критериев МЗФ и МНЗФ, рассуждения о достоинствах и недостатках различных диагностических подходов. Большая часть обзора посвящена вкладу гормонов и адипоцитокинов в формирование метаболического фенотипа. То есть, первая глава дает полное представление не только о самой теории метаболических фенотипов, но и о современных исследовательских подходах к разработке этой проблемы.

Глава «Материалы и методы» описывает дизайн и методы исследования. Обращает на себя внимание продуманность дизайна исследования, четкое изложение критериев включения / исключения лиц в группу, дано исчерпывающее описание групп. Глава написана понятно и логично. Представлено полное описание лабораторных методов, с помощью которых осуществлялось определение биохимических и гормональных

показателей, а также методов статистической обработки, использованных при анализе результатов.

В главе «Результаты собственных исследований» представлены основные результаты исследования, а в последней главе («Обсуждение результатов исследования») – их анализ в рамках доступной литературы. Важно отметить, что некоторые аспекты работы были проделаны впервые, поэтому данных каких-либо российских и зарубежных исследований по этим материалам нет. Материал представлен с использованием большого количества рисунков и таблиц, там, где это необходимо, что облегчает понимание полученных результатов и делает результаты работы более наглядными.

Заключение и выводы являются логическим обобщением полученных результатов. Практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования.

Автореферат соответствует диссертационному исследованию, в нем полностью представлены основные результаты работы.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

По результатам диссертационного исследования сформулированы практические рекомендации, которые касаются использования изученных гормональных маркеров (С-пептид, лептин, интерлейкин 6) в диагностике МНЗФ и предрасположенности к нему, что является важным для профилактики развития МНЗФ, прежде всего для лиц без диагностированных биохимических маркеров метаболического нездоровья.

Кроме того, получены новые данные о распространенности МЗФ и МНЗФ у молодых женщин с разной массой тела в г. Новосибирске, наличии или отсутствии ассоциаций гормонов и адипоцитокинов с метаболическими фенотипами в этой выборке, что важно для проведения будущих научно-

исследовательских проектов и продолжения изучения клинико-лабораторных особенностей метаболически здорового и нездорового фенотипов.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы и выводы диссертации Алфёровой В.И. внедрены в учебные процесс отдела образования НИИПТМ – филиал ИЦиГ СО РАН по программам ординатуры и аспирантуры, в научную деятельность лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИПТМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Личное участие автора

Алфёрова В.И. самостоятельно выполнила большой объем диссертационного исследования (разработка дизайна и методологии исследования, анализ данных мировой литературы по изучаемой проблеме, статистический анализ полученных результатов (при поддержке математика НИИПТМ – филиала ИЦиГ СО РАН), критическая оценка полученных результатов, подготовка текста диссертации и публикаций).

Диссертационное исследование соответствует пунктам паспорта искомой специальности 3.1.19 Эндокринология (4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований; 7. Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями).

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации и автореферате Алфёровой В.И., нет. Однако возникли следующие вопросы:

1. Для подтверждения МНЗФ у лиц с разным ИМТ, согласно полученным вами результатам, практическим врачам следует всем рекомендовать определение С-пептида и лептина или у кого-то можно

ограничиться установлением общепринятых для метаболического синдрома антропометрических показателей, АД, уровня гликемии, триглицеридов?

2. При разработке мероприятий по профилактике МНЗФ будут ли различия у лиц с разным ИМТ?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Алфёровой Влады Игоревны «Клинико-гормональные характеристики женщин молодого возраста с различными метаболическими фенотипами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология, научный руководитель д.м.н. Мустафина Светлана Владимировна, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению распространенности и клинико-лабораторной характеристики метаболически здорового и нездорового фенотипов у молодых женщин, что имеет большое значение для развития эндокринологии, в том числе превентивной и персонализированной.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Алфёрова Влада Игоревна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской терапии,

профессиональных болезней и эндокринологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор

Людмила Владимировна Квиткова

«04» декабря 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Квитковой Людмилы Владимировны
подтверждаю:

Исполняющий обязанности проректора по научной, лечебной работе и
развитию регионального здравоохранения
Доктор медицинских наук, доцент

Татьяна Владимировна Пьянзова

«06» декабря 2023 г.



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.

Телефон: 8 (3842) 73-48-56

Оф. сайт: <https://kemsu.ru>

Адрес электронной почты: kemsma@kemsma.ru