

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Саприной Татьяны Владимировны на диссертационную работу Алфёровой Влады Игоревны «Клинико-гормональные характеристики женщин молодого возраста с разными метаболическими фенотипами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Актуальность темы диссертационной работы

Метаболическое фенотипирование является актуальной проблемой современной медицины. Растущее во всем мире число сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и высокая смертность от них обуславливают необходимость в разработке новых методов профилактики и лечения. Известно, что значительная часть ССЗ ассоциирована с ожирением, однако ряд исследований показал, что существуют лица, которые при нормальной массе тела имеют более высокий риск развития ССЗ и смерти от них, чем лица с ожирением. Так появилась концепция метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ и МНЗФ), смыслом которой является прицельное выделение в популяции лиц с более высоким сердечно-сосудистым риском при любой массе тела, а не только при ожирении. Однако отсутствие единых диагностических критериев, обусловленное неполными данными о патогенезе развития у одних людей метаболических нарушений и отсутствия их у других, существенно затрудняет метаболическое фенотипирование в научной и клинической практике. Прорыв в концепции МЗФ и МНЗФ случился после открытия способности жировой ткани к секреции про- и противовоспалительных гормонов, получивших название адипоцитокинов: лептина, адипонектина, адипсина, фактора некроза опухоли и др. Данные о более высоких уровнях провоспалительных и более низких – противовоспалительных адипоцитокинов у лиц с ожирением в сочетании с

МНЗФ по сравнению с МЗФ позволили лучше понять природу развития МНЗФ, однако необходимы более глубокие исследования, направленные на установление фундаментальных отличий МНЗФ и МЗФ у лиц с любой массой тела. Представленная диссертация является частью более обширного многолетнего исследования новосибирской школы биохимиков, эндокринологов и кардиологов и выполнена в рамках нескольких крупных грантов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Группы пациентов, включенные в исследование (группа МЗФ, группа МНЗФ) достаточного размера, критерии включения и исключения, принцип формирования групп не вызывают вопросов и сомнений в достоверности данных, полученных при исследовании и сравнении этих групп. Материал диссертационного исследования (n=655) сформирован на основе скринингового обследования лиц 25-44 лет, проведенного в 2013-2017 гг. на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского Отделения Российской Академии Наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). На этапе лабораторного исследования из общей выборки были сформированы подгруппы для анализа гормональных показателей (ТТГ (n=343), ПРЛ (n=344), С-пептид (n=561), адипонектин (n=237), лептин (n=561), адипсин (n=449), ФНО α (n=554), ИЛ-6 (n=431), индекс лептин / адипонектин (n=235)).

Дизайн исследования хорошо продуман, использованные методы лабораторного анализа являются современными, надежными и точными. Для определения уровней адипоцитокинов и С-пептида использовался метод мультиплексного анализа – «золотой стандарт» лабораторной диагностики, позволяющий одновременно исследовать большое количество показателей в

одном образце сыворотки крови. Статистическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с общепринятыми принципами анализа данных. Таким образом, достоверность полученных при выполнении диссертации результатов не вызывает сомнений. Выводы, сформулированные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа имеет несомненно высокий уровень научной новизны. Некоторые фрагменты работы проведены впервые в мире, некоторые впервые в России и Сибири. Впервые в мире изучена частота МЗФ и МНЗФ у молодых женщин с разным индексом массы тела (ИМТ) в квартилях гормонов и адипоцитокинов. Подтверждена более высокая частота МНЗФ в верхнем квартиле С-пептида, чем в нижнем квартиле, у лиц с избыточной массой тела и ожирением и более высокая частота МЗФ в первом квартиле по сравнению с четвертым у лиц с нормальной массой тела. Показано повышение частоты МНЗФ в квартилях лептина во всей изученной выборке и у лиц с нормальной массой тела; более высокая частота МНЗФ в 4-м квартиле адипсина и интерлейкина 6, чем в 1-м, у лиц с ожирением; в квартилях ФНО α – снижение частоты МЗФ при нормальной массе тела и увеличение частоты МНЗФ при ожирении и во всей выборке; в квартилях индекса лептин / адипонектин – снижение частоты МЗФ при нормальной массе тела и во всей выборке, увеличение частоты МНЗФ при ожирении и во всей выборке.

Впервые в Сибири проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у молодых женщин с МЗФ и МНЗФ, показаны более высокие уровни проатерогенных липидных фракций, глюкозы и некоторых печеночных ферментов (АЛТ, ГГТП, ЩФ) и более низкие уровни общего и прямого билирубина при МНЗФ.

Впервые в Сибири проведен корреляционный анализ адипоцитокинов и гормонов с кардиометаболическими показателями у женщин 25-44 лет. Наибольшее количество связей с антропометрическими и лабораторными показателями выявлено для С-пептида, лептина, интерлейкина 6, ФНО α .

Впервые в России проведен поиск пороговых значений С-пептида и некоторых адипоцитокинов, способных распознавать МНЗФ у молодых женщин (для С-пептида – 1,3 нг/мл, для лептина – 8,6 нг/мл, для интерлейкина 6 – 1,6 пг/мл). В ходе логистического регрессионного анализа показано увеличение шанса наличия МНЗФ при уровне С-пептида >1,3 нг/мл в 4,3 раза, при уровне лептина выше 8,6 нг/мл – в 3,2 раза. Важным является установленная ассоциация МНЗФ с более высокими уровнями ЩФ и более низкими уровнями общего билирубина.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Все результаты диссертационного исследования опубликованы в 20 научных работах, из которых 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, из них 2 индексированы в базе данных Web of Science. Основные положения диссертации доложены на 14 российских и международных конференциях в виде тезисов, постерных или устных докладов.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация Алфёровой В.И. построена по традиционному типу и соответствует стандартам представления результатов научно-исследовательских работ. Диссертация изложена на 158 страницах, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (49 ссылок

на отечественные и 152 ссылки на зарубежные источники), списка иллюстративного материала, в котором 36 таблиц и 19 рисунков.

Во введении кратко изложена актуальность и степень разработанности темы исследования. Цель и задачи сформулированы четко и ясно. Задачи полностью соответствуют поставленной цели. Изложена научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы исследования. Положения, выносимые на защиту, сформулированы грамотно и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Также описана степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В первой главе, посвященной обзору литературы, автором представлен анализ российских и зарубежных публикаций последних лет, касающихся общих представлений о концепции метаболического фенотипирования лиц с разной массой тела (история формирования концепции, различные диагностические критерии МЗФ и МНЗФ). Также глава содержит разделы о вкладе в формирование МНЗФ и МЗФ некоторых гормонов (ТТГ, пролактин, С-пептид) и адипоцитокинов (лептин, адипонектин, адипсин, интерлейкин 6, ФНО α). Обзор дает полное представление о современном состоянии проблемы метаболического фенотипирования и поиска молекулярных маркеров МНЗФ и наглядно демонстрирует, что диссертант ориентируется в современной литературе по выбранной теме исследования.

В главе «Материалы и методы» на высоком научно-методическом уровне описан дизайн исследования. Глава содержит исчерпывающую информацию о группах, включенных в исследование, изученных антропометрических, биохимических и гормональных показателях и использованных лабораторных и статистических методах.

В главах «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение результатов исследования» представлены результаты исследования. Раздел 3.1 содержит результаты по оценке распространенности МЗФ и МНЗФ в выборке женщин 25-44 лет с разной массой тела. В разделе 3.2 представлены

результаты по поиску биохимических и гормональных отличий между лицами с МЗФ и МНЗФ. Раздел 3.3 посвящен анализу показателей адипоцитокинов в группах с МЗФ и МНЗФ. Изучение шансов наличия МНЗФ в выборке женщин 25-44 лет занимает раздел 3.4. В главе 4 представлен критический анализ в сравнении с опубликованными данными ранее проведенных исследований.

Заключение, выводы, практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из результатов проведенного исследования, соответствуют целям и задачам работы. Работа написана профессиональным научным языком. Изложение материала последовательно и логично.

Основная информация по диссертационному исследованию в необходимом объеме, логично и структурировано представлена в автореферате. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Проведенное Алфёровой В.И. исследование позволило получить сведения о распространенности МЗФ и МНЗФ среди молодых женщин г. Новосибирска, важных лабораторных отличиях МЗФ и МНЗФ при разных значениях массы тела, ассоциациях гормонов и адипоцитокинов с МНЗФ. Накопление таких данных является важным этапом для разработки системы выявления метаболических фенотипов с использованием молекулярных маркеров. Полученные результаты могут быть полезны при планировании будущих исследований эпидемиологических и клинико-лабораторных характеристик МЗФ и МНЗФ на российской популяции.

По результатам выполненного исследования сформулированы конкретные практические рекомендации, которые касаются оценки некоторых гормонов и адипоцитокинов для своевременного выявления и коррекции МНЗФ у молодых женщин.

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. принимала участие в разработке концепции и дизайна исследования, участвовала в формировании выборки, групп с МЗФ и МНЗФ, подвыборок для проведения гормонального анализа. Совместно с математиком НИИПТМ – филиала ИЦиГ СО РАН проведена статистическая обработка данных. Соискателем в соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, некоторые из которых индексируются в WoS.

Диссертационное исследование, соответствует паспорту специальности 3.1.19 - эндокринология. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Алфёровой В.И. нет.

Вопросы, которые возникают при прочтении, не носят принципиального характера, а лишь подтверждают актуальность и новизну полученных результатов:

- 1) Почему в рамках диссертационного исследования не было запланировано гематологическое исследование? С учетом уже накопленных данных относительно развития неалкогольной жировой болезни печени при избыточной массе тела и ожирении – доказано участие тромбоцитарного звена в прогрессировании осложнения, количество тромбоцитов входит в большинство тестов, используемых для расчета риска формирования НАЖБ (NFS, FIB-4, индекс APRI). Включение ряда параметров гемограммы, как простых и рутинно

выполняемых, существенно бы увеличило практическую ценность полученных результатов.

- 2) Почему не включили в диагностическую модель уровень мочевой кислоты? Ведь гиперурикемия - более доступный для рутинного исследования метаболит, а также входит в «платиновый» стандарт определения метаболического синдрома?
- 3) Хотелось бы услышать Ваше мнение относительно зарегистрированной в проведенном исследовании тенденции- снижение САД на 1,7 мм.рт.ст. и ДАД на 0,9 мм.рт.ст. в группе метаболически нездорового фенотипа с увеличением массы тела и ИМТ? Ожидаемый или неожиданный результат и как Вы его интерпретируете?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Алфёровой Влады Игоревны «Клинико-гормональные характеристики женщин молодого возраста с разными 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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению распространенности метаболически здорового и нездорового фенотипа и их клинико-лабораторных особенностей у женщин 25-44 лет, что имеет большое значение для развития клинической медицины в области эндокринологии.

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 (со всеми редакциями), 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.

Оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, заведующий эндокринологической клиникой федерального государственного медицинского учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Татьяна Владимировна Саприна

«20» 11 2023г

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2 (фактический адрес); тел.: 8 (3822) 901-101 добавочный 1661 (эндокринологическая клиника СибГМУ); e-mail: office@ssmu.ru; web-сайт: <https://www.ssmu.ru/ru/>

