

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующей лабораторией исследований гомеостаза О.В. Груздевой Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертационной работы Иевлевой Ксении Дмитриевны на тему: «Закономерности изменения энергетического обмена и механизм его генетической детерминации у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела», представленную к защите в диссертационный совет 24.1.187.01 (Д 001.038.02) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа К.Д. Иевлевой посвященная актуальной на настоящее время теме, которая определяется высокой медико-социальной значимостью проблемы профилактики и лечения избыточной массы тела и ожирения. Прежде всего это связано со стремительным ростом распространения данных патологических состояний среди населения различных возрастных и этнических групп, в особенности среди детей и подростков.

Известно, что основными факторами риска развития конституционально-экзогенной формы ожирения являются несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни, а также генетическая предрасположенность. Несмотря на многочисленных гипотезы патогенеза избыточной массы тела и ожирения, основным механизмом развития данных состояний считается нарушение регуляции энергетического обмена, дисбаланс между катаболическими и анаболическими процессами и, как следствие, накопление жировой массы. Результаты многочисленных

исследований, посвященные изучению вклада полиморфных локусов генов энергетического обмена в развитие избыточной массы тела и ожирения неоднозначны, что объясняется гетерогенностью популяционных выборок, в которых проводились исследования. Одной из причин такой гетерогенности является различная этническая принадлежность. Рядом исследователей показаны физиологические и патофизиологические различия между двумя наиболее многочисленными этническими группами Восточной Сибири – русскими и бурятами. При этом отсутствуют данные об особенностях предрасположенности и течения избыточной массы тела и ожирения в данных этнических группах, особенно среди подростков, что необходимо для разработки патогенетически обоснованных персонализированных подходов к профилактике и лечению избыточной массы тела и ожирения среди подростков данных этнических групп.

В этой связи диссертационная работа Иевлевой К.Д., целью которой явилось установление закономерности изменений энергетического обмена и патогенетической значимости полиморфных локусов генов, детерминирующих его регуляцию, у подростков с избыточной массой тела и ожирением европеоидной и монголоидной рас для идентификации критериев риска развития метаболических нарушений на фоне избыточной массы тела, является, несомненно, актуальной. Задачи логично вытекают из поставленной цели, последовательны и конкретны.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Иевлевой К.Д. не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые получены результаты сравнительного анализа антропометрических и метаболических параметров подростков двух этнических групп с избыточной массой тела и ожирением. Показаны однонаправленные изменения углеводного и энергетического обмена у подростков обеих этнических групп с избыточной массой тела и

ожирением в виде гиперлептинемии (как у мальчиков, так и у девочек), а также гиперинсулинемии (у девочек). Автором доказана высокая информативность показателя ОТ/рост (отношение объема талии к росту) в отношении наличия гиперлептинемии у подростков, вне зависимости от пола и этнической принадлежности. Также показано, что данный показатель информативен для выявления наличия нарушений углеводного обмена у подростков-европеоидов, но не у монголоидов. Установлены частотные характеристики полиморфных локусов генов энергетического обмена в исследуемых выборках, а также выявлен вклад носительства данных полиморфизмов в наличие избыточной массы тела, и связанных с ней метаболических нарушений. Определены этноспецифические комплексы полиморфных локусов, носительство которых ассоциировано с наличием избыточной массы тела и ожирения, и связанных с ними метаболическими изменениями у подростков двух этнических групп. На основании выполненных исследований предложена и научно обоснована концептуальная схема генетической детерминации избыточной массы тела и метаболических нарушений у подростков европеоидов и монголоидов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты позволяют дополнить существующие представления об особенностях течения избыточной массы тела у подростков, а также о наличии этноспецифических факторов предрасположенности к данному состоянию. Данные об информативности показателя ОТ/рост могут быть использованы в клинической практике для раннего выявления нарушений углеводного и энергетического обменов у подростков, страдающих избыточной массой тела и ожирением. Приоритетными являются данные об этноспецифичности межгенных взаимодействий полиморфизмов генов энергетического обмена, что в будущем может быть использовано для профилактики развития избыточной

массы тела и ожирения у представителей двух этнических групп: русских и бурят.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск) и кафедре поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа), а также в клиническую практику Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) и ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (г. Улан-Удэ).

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

Результаты диссертации основаны на достаточном объеме выборок, научном анализе и широком спектре современных и соответствующих поставленным задачам методов исследования (измерение антропометрических параметров с расчетом антропометрических индексов, биохимический анализ крови с измерением уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, определение содержания сывороточных уровней лептина и инсулина методом ИФА с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, молекулярно-генетическое исследование на носительство аллелей полиморфных локусов генов энергетического обмена с последующим анализом межгенных взаимодействий). Автором проанализированы результаты антропометрических, биохимических и гормональных исследований 354 подростка двух этнических групп: русских и бурят. Статистическая обработка результатов произведена в соответствии с характером полученных данных и поставленными задачами, что делает представленные результаты достоверными. Положения, выносимые на защиту, и выводы научно

обоснованы и сформулированы на основе системного подхода к решению поставленных задач.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной бюджетной темы №0542–2014–0002 «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков, как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска».

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 работы – в журналах, рекомендованных ВАК и 7 работ – в отечественных и зарубежных журналах индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Результаты диссертационного исследования широко представлены на региональных, всероссийских, международных и зарубежных конференциях, форумах, конгрессах. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом

Диссертационная работа выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, имеет традиционную структуру, является целостным завершенным трудом и представляет собой рукопись, изложенную на 138 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 3-х глав (Обзор литературы, главы «Материалы и методы», главы «Результаты и обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и 4-х приложений. Список литературы включает 59 отечественных и 165 зарубежных источников. Иллюстрационный материал информативен, отражает наиболее ключевые результаты и представлен 13 таблицами и 13 рисунками.

Во введении Иевлева К.Д. аргументировано обосновывает актуальность исследования. Автором представлены данные о степени разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования,

отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Представлены данные о степени достоверности, личном участии автора, публикациях и апробации материалов исследования.

В «Обзоре литературы» (Глава 1), Иевлева К.Д. подробно представляет современные сведения о распространенности и механизмах патогенеза избыточной массы тела и ожирения, существующих на данный момент данных, характеризующих наличие физиологических и патогенетических различий между двумя изучаемыми этническими группами, а также подробный обзор роли полиморфных локусов генов энергетического обмена в развитии избыточной массы тела и ожирения в различных популяционных выборках. Изложенный в обзоре литературы материал позволяет заключить об актуальности и новизне выполненных исследований.

В Главе 2 автор представляет дизайн исследования, методологию формирования групп и их характеристику. Достаточно подробно описываются методы антропометрического обследования подростков, биохимических, гормональных и молекулярно-генетических исследований венозной крови. Приведены методы статистического анализа, с подробным описанием биоинформативного метода анализа межгенных взаимодействий.

«Результаты и обсуждение» представлены в третьей главе, которая состоит из 5 разделов, изложенных в логической последовательности согласно поставленным задачам. Иевлева К.Д., анализируя данные антропометрических, биохимических и гормональных исследований подростков двух этнических групп с нормальной массой тела, а также с избыточной массой тела и ожирением, указывает на: более низкие значения антропометрических параметров у подростков-монголоидов в сравнении с подростками-европеоидами контрольных групп, наличие гиперлептинемии у девочек-подростков с нормальной массой тела вне зависимости от этнической принадлежности, однонаправленные метаболические изменения у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела и ожирением в виде гиперлептинемии (у обоих полов) и гиперинсулинемии (у девочек).

Особое внимание следует уделить результатам анализа информативности антропометрических показателей ОТ и ОТ/рост в отношении наличия нарушений энергетического и углеводного обмена, в результате которого показано, что у подростков со значениями параметра ОТ/рост выше 0,5 регистрируется гиперлептинемия вне зависимости от пола и этнической принадлежности. При этом у подростков-европеоидов данный индекс также значимо информативен в отношении нарушений углеводного обмена.

Следующим этапом исследования Иевлева К.Д. установила частотное распределение полиморфизмов генов энергетического обмена с установлением локусов, аллели которых значимо ассоциированы с избыточной массой тела в каждой этнической выборке: для подростков-европеоидов – полиморфизм *FTO rs1421085*, для подростков-монголоидов – полиморфизмы *FTO rs9939609*, *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100*. Далее проведен анализ ассоциативных связей носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена с антропометрическими и метаболическими параметрами подростков двух этнических групп, а также анализ межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов. На основании полученных данных проведен двухфакторный дисперсионный анализ, установивший, что для подростков-европеоидов рисковыми в отношении избыточной массы тела и, связанных с ней метаболическими нарушениями является носительство полиморфных локусов *LEPR rs1137101*, *LEPR rs1137100* и *MC4R rs17782313*, а для подростков-монголоидов - *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136*. В завершении главы автор суммирует полученные результаты и представляет концептуальную схему генетической детерминации избыточной массы тела и метаболических нарушений у подростков европеоидов и монголоидов.

В разделе «Заключение» автор резюмирует полученные результаты, определяя значение каждого из полученных фактов, а также формулирует основные выводы.

Список литературы подробно охватывает публикации по теме исследования и свидетельствует о глубоком анализе и адекватном представлении автором современного состояния проблемы.

В автореферате полностью отражено основное содержание диссертации, актуальность, научная новизна работы, использованные материалы и методы, результаты исследований, выводы, а также приведен список публикаций.

В тоже время, при знакомстве с диссертацией возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Почему круг Ваших научных интересов при оценке энергетического гомеостаза был сосредоточен только на оценке углеводного обмена (глюкоза и инсулин), и совсем не оценивался липидный обмен, например, концентрация свободных жирных кислот, триацилглицеролов?
2. В Вашей работе был установлен факт высокой концентрации лептина у подростков, не свидетельствует ли это о наличии лептинорезистентности (ЛР)? Какие современные подходы можно было бы применить для оценки ЛР у вашей категории пациентов?
3. В связи с научными данными, полученными в Вашей диссертационной работе, какую новую патогенетическую или этиотропную терапию можно рассматривать в качестве потенциальной для коррекции избыточной массы тела и ожирения у подростков-европеоидов и монголоидов?

Заключение

Диссертационная работа Иевлевой Ксении Дмитриевны на тему «Закономерности изменения энергетического обмена и механизм его генетической детерминации у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) является законченной научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по установлению универсальных и этноспецифических метаболических особенностей, также генетических рисков маркеров избыточной массы тела у подростков двух этнических групп. По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, представленная диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положению о присуждении научных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, с изменениями Постановления Правительства № 1024 от 28.08.2017), а ее автор достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующая лабораторией исследований гомеостаза
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

«1» марта 2022 г.

Груздева Ольга Викторовна

Данные об официальном оппоненте и подпись доктора медицинских наук
Груздевой Ольги Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук



Казачек Я.В.

«1» марта 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская область, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, 6; тел.: 8 (3842) 64-05-53, e-mail: reception@kemcardio.ru)