

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Лубяко Елены Александровны «Взаимосвязь особенностей питания, состояния гемостаза, иммунного и элементного статуса у больных с метаболическим синдромом в условиях северного региона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы исследования. Заболевания и патологические состояния организма человека, связанные с нерациональным составом и режимом питания (алиментарными факторами), в настоящее время затрагивают значительную часть населения и являются фоновыми для развития серьезной патологии, в том числе сахарного диабета II типа, метаболического синдрома и атеросклероза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в некоторых случаях фатальными. Нарушения углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме часто ассоциированы со сдвигами гемостаза, что, в числе прочих факторов, может быть обусловлено активацией тромбоцитов, экспрессией тканевого фактора на поврежденных клетках эндотелия и повышением уровня провоспалительных цитокинов.

Важным моментом, способным вызвать развитие и/или усугубление патологии, служит комплекс факторов, связанных с длительным пребыванием и, тем более, постоянным проживанием некоренного населения в районах Крайнего Севера с их климатическими условиями и особенностями образа жизни (изменение рациона питания, двигательного режима и др.) Действие этих факторов может вести к развитию гипоксии, дезорганизации иммунной и эндокринной систем. Адаптационные процессы в организме, обеспечивающие привыкание к этим условиям (например, перестройка энергообеспечения на преимущественно «липидный» и «белковый» тип, и сдвиги углеводного обмена), протекают у разных людей по-разному и могут сопровождаться снижением резистентности организма к действию факторов

внешней среды, развитием преморбидных состояний или обострением хронических заболеваний. Несмотря на наличие ряда работ, посвященных особенностям метаболизма и иммунных показателей организма у населения, проживающего в северных регионах, биохимические и регуляторные механизмы метаболических и иммунных нарушений у таких пациентов, особенно имеющих фоновые патологические состояния (в частности, метаболический синдром) остаются недостаточно раскрытыми и систематизированными. Поэтому актуальность исследования, проведенного Еленой Александровной Лубяко и посвященного установлению взаимосвязей алиментарных факторов, включая минеральные вещества и микроэлементы, и состояния гемостатической и иммунной систем у пациентов с метаболическим синдромом, проживающих в северном регионе, не вызывает сомнений.

Оценка содержания и качества оформления диссертации, замечания.

Диссертация с приложениями представлена на 138 страницах компьютерного текста, содержит 16 таблиц и 10 рисунков. Работа изложена научным языком, оформлена согласно современным требованиям. Структура диссертации традиционна: она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 169 русскоязычных и 76 иностранных источников.

Во введении аргументируется актуальность избранной темы, приводится степень ее разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая ценность работы, методология исследования, выносимые на защиту положения и апробация диссертации. Цель работы состоит в обосновании (не совсем точный термин, возможно, лучше бы было «в определении ассоциации») особенностей изменений показателей углеводно-липидного (?) обмена, гемостаза, иммунного и элементного статуса в формировании метаболического синдрома у взрослого населения

районов Севера. Конкретные аспекты исследования раскрыты в 5 задачах.

Обзор литературы, состоящий из четырех разделов, посвящен анализу имеющихся литературных данных по рассматриваемой проблеме и содержит современную информацию об особенностях питания, двигательном режиме и формировании избыточной массы тела, влиянии климатогеографических факторов северного региона на здоровье населения, а также о факторах риска и биохимических механизмах развития метаболического синдрома (МС). Подчеркнуто, что это состояние является алиментарно-зависимым, часто наблюдается в северных регионах и имеет тесную связь с разбалансированностью рациона, избытком одних пищевых компонентов и нехваткой других. С наличием МС ассоциирована активация воспалительных и гемокоагуляционных реакций, что может быть обусловлено эндотелиотоксическим действием повышенной концентрации гомоцистеина, избыточной продукцией ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (в обзоре он назван активатором ингибитора плазминогена – АИП-1) и активацией тромбоцитов под действием адипокинов и острофазовых реагентов, продуцируемых при участии жировой ткани. Существенный по объему раздел литературного обзора посвящен описанию биологической роли некоторых микро- и макроэлементов (Cr, Cd, Mg, Na, Se, Zn), дисбаланс которых в организме, несомненно, может сопровождаться развитием хронических неинфекционных заболеваний. Вместе с тем, конкретные данные об участии многих биоэлементов в метаболических реакциях отрывочны, а в ряде случаев - сомнительны и противоречивы. Например, утверждается, что «...назначение хрома больным сахарным диабетом 2 типа... приводит к стабилизации уровня сахара в крови». Почему же он до сих пор не входит в схемы лечения больных? «Na ...регулирует выделение почками многих продуктов обмена веществ, обеспечивает щелочные резервы плазмы крови» - каким образом он это делает? «...Mg²⁺ ... является кофактором для ЛХАТ и ЛПЛ, которые... повышают уровень ЛПВП» - как

обеспечивается этот эффект? «...Большое количество свободных жирных кислот (СЖК) ... превращаются в глюкозу через процессы глюконеогенеза...» - возможно ли это? К сожалению, в обзоре не нашли отражения данные об иммунных показателях, определение которых производилось в ходе исследования (Ig, С-РБ, компоненты комплемента). В целом, обзор компактен (18 стр.), но, к сожалению, имеет фрагментарный характер и содержит ряд неточностей. По нему сложно составить современное представление об особенностях биохимических механизмов развития МС у жителей северных регионов и о роли дисбаланса биоэлементов в этих процессах, хотя невозможно не согласиться с заключительной фразой о важности комплексных исследований метаболических показателей организма как ранних индикаторов развития МС.

В главе «Материалы и методы» приведена характеристика обследованных лиц (некоренное население г. Ханты-Мансийска, занятое в непроизводственной сфере). Выборка включала значительный объем клинического материала – было обследовано 126 человек (средний возраст 38,1 года), из которых 72 пациента имели метаболический синдром (исключалось наличие СД 2 типа, воспалительных, сердечно-сосудистых и иных заболеваний), а 54 здоровых добровольца составили контрольную группу. Учет потребляемых нутриентов, в том числе энергетических, проводился с помощью альбомов / компьютерной программы, что, конечно, носило субъективный оттенок и вряд ли учитывало особенности «местных» блюд по составу сырья и способу приготовления. Однако, понятно, что иной способ учета было трудно предложить. Что касается биохимических анализов, то следует уточнить, какой антикоагулянт содержался в пробирках для получения плазмы с целью определения глюкозы – цитрат, ЭДТА или что-то иное (из описания следует, что использовалась цитратная плазма, что недопустимо для определения гликемии), и как определялось содержание

липопротеинов различных классов. Оцениваемые показатели гемостаза включали количество тромбоцитов, % протромбина по Квику, АПТВ, активность АТ-III, уровень фибриногена и гомоцистеина, иммунные параметры – содержание IgG/M/A, С3, С4, С-РБ и ЦИК, а также субфракции лимфоцитов. За исключением определения ЦИК, применялись современные методы с использованием автоматических анализаторов, стандартных тест-систем и надлежащим контролем качества. Содержание биоэлементов в волосах определялось методами атомно-эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии; при этом хотелось бы узнать, принималось ли в расчет то, что волосы могут подвергаться многим внешним воздействиям, включая мытье различными шампунями с неопределенными свойствами. Двигательная активность пациентов оценивалась с помощью носимых мониторов, и если учет количества шагов не вызывает вопросов, то хочется уточнить, по каким принципам оценивалось пройденное расстояние и расход энергии под нагрузкой и в покое. Для обработки данных использованы стандартные статистические методы.

В результате проведенных исследований автором установлено, что энергетическая обеспеченность рационов обследуемых лиц с МС явно превышала физиологические адекватные показатели как по энергетическому, так и по липидному и углеводному компонентам, то есть калорийность пищевого рациона при МС была значительно превышена. На этом фоне наблюдался дефицит поступления всех (!) исследованных биоэлементов, включая натрий, причем поступление с пищей селена, магния, хрома и цинка было сниженным в группах лиц с МС и без него. Интересно узнать мнение автора о причинах этого явления, поскольку подавляющая часть продуктов на Севере – завозная (не считая рыбы и дичи); различается ли принципиально рацион питания в Ханты-Мансийске и в средней полосе России?

При анализе липидных и углеводных компонентов крови автором при МС закономерно выявлены атерогенные сдвиги липидного спектра с

существенным повышением уровня триглицеридов и лептина в сыворотке, а также высокие «диабетические» уровни глюкозы и HbA1c. Автор особо подчеркивает рост концентрации лептина, логично связывая его с возможной лептинорезистентностью, повышением аппетита и абдоминальным ожирением как важнейшим компонентом МС и предиктором раннего развития атеросклероза. Кроме того, ожидаемая излишняя продукция провоспалительных цитокинов при МС (хотелось бы узнать, есть ли конкретные литературные данные по этому поводу) считается одним из косвенных протромбогенных факторов. В проведенном исследовании автором не выявлено достоверных изменений параметров гемостаза у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой и с референтными интервалами, хотя просматривалась небольшая тенденция к гиперкоагуляционным сдвигам (за исключением уровня АТ-III), а особенно выраженным было повышение концентрации гомоцистеина у женщин с МС.

Среди иммунных показателей у пациентов с МС отмечено возрастание уровня С-РБ, С4, «больших» ЦИК, Т-регуляторных лимфоцитов и Т-киллерных клеток на фоне менее значительных и недостоверных сдвигов других параметров, почти все из которых оставались в референтных пределах. Поскольку развитие МС считается ассоциированным с дисфункцией иммунной системы по типу субклинического хронического воспаления, то либо у пациентов такое воспаление не развивается, либо МС у них имеет определенные «северные» особенности, не связанные с явной воспалительной реакцией. В таком случае хочется узнать мнение автора о возможных причинах 3-кратного роста уровня С-РБ у «северных» пациентов с МС, желательно в сравнении с течением МС в других климатических зонах. В целом, обнаруженные изменения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета автор расценивает как признак функциональной напряженности иммунной системы у жителей северного региона, с чем вполне можно согласиться.

При анализе содержания химических элементов в волосах жителей северного региона средние значения их концентрации в целом находились в физиологическом диапазоне, однако у лиц с МС отмечалась тенденция к снижению концентрации Cr, Mg и Zn (более существенная по Se) и повышению Cd и Na по сравнению с контролем. Поскольку уровень этих элементов в пищевом рационе лиц с МС и без него не различался, то, возможно, имели место определенные изменения обмена биоэлементов, характерные именно для МС (желательно было бы узнать мнение автора по этому поводу). Автор логично и аргументированно обсуждает возможные метаболические и клинические ассоциации обнаруженных сдвигов элементного состава, приводя многочисленные литературные данные. Вызывает некоторое сомнение лишь суждение о курении табака как возможной причине относительного повышения уровня кадмия в волосах; для этого, кроме количества курящих среди обследованных лиц в обеих группах, требуется знать содержание Cd в сигаретах разных сортов, а также представлять в каждом случае возможность попадания элемента в организм другими путями (на работе, дома и т.д.)

Многочисленные корреляционные связи, в основном средней силы, между различными метаболическими и элементными показателями при МС и без него, обнаруженные автором, свидетельствуют о взаимосвязанности алиментарных, метаболических, иммунных и гемостатических процессов в организме. К сожалению, таким способом невозможно определить направление влияния или наличие простой ассоциации между параметрами. Тем не менее, по величине и знаку связи можно сделать некоторые причинно-следственные предположения, чем автор успешно и пользуется, обобщая в 4-й главе и в кратком заключении полученные результаты и аргументированно высказывая суждения о вероятных причинах и патогенетических последствиях обнаруженных сдвигов, а также важности коррекции нарушений элементного состава. Признавая обоснованность этих суждений,

следует отметить, что, по нашему мнению, для подобных утверждений требуются специальные дополнительные исследования, так как многие из выявленных изменений могут быть частью адаптивной реакции организма на «северные» условия, механизмы которой еще предстоит исследовать и уточнять, а сдвиги, возможно, не всегда надо корректировать. Но, безусловно, следует согласиться с мнением автора о необходимости своевременного выявления факторов риска, ранней диагностики преморбидных состояний у лиц с МС, а также проведения профилактических мероприятий путем повышения физической активности и оптимизации рациона питания с обеспечением адекватного поступления макро- и микронутриентов, что позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у жителей северных регионов.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования.

Полученные автором данные представляют научный интерес и в целом являются новыми. Научно-практическая значимость результатов исследования заключается, в первую очередь, в расширении и уточнении представлений о пищевом статусе населения северного региона (увеличение доли липидов и углеводов, преимущественно простых, снижение содержания ряда биоэлементов), о роли алиментарного фактора в развитии метаболических нарушений, сдвигов показателей гемостаза, иммунного и элементного статуса, а также двигательной активности у лиц с МС и без него, и обосновании необходимости соответствующих профилактических мероприятий.

Степень завершенности исследования и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа в целом является завершенным исследованием, основные научные положения и выводы в котором достоверны и обоснованы. Семь выводов вытекают из сути работы и соответствуют задачам

исследования, практические рекомендации обоснованы и реальны (возможно, за исключением второй).

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации. Полученные данные освещены в 17 публикациях, в том числе 6 - в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК, и доложены на конференциях различного уровня; результаты внедрены в учебный процесс ряда кафедр медицинских вузов. Автореферат отражает основные положения работы и дает адекватное представление о ее содержании.

При знакомстве с диссертационной работой возникли дополнительные вопросы, в основном уточняющего и дискуссионного характера:

1. По какому принципу отбирались биоэлементы для исследования?
2. Дифференцированы ли адекватные уровни потребления пищевых продуктов (по МР 2.3.1.1915-04) в соответствии с климато-географическими особенностями районов проживания и образом жизни?
3. Встречались ли у обследованных дислипидемии, как они определялись и к каким типам принадлежали у лиц с МС и без него?
4. Является ли повышенный уровень гомоцистеина у женщин с МС его причинным фактором или последствием?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диссертация Лубяко Елены Александровны «Взаимосвязь особенностей питания, состояния гемостаза, иммунного и элементного статуса у больных с метаболическим синдромом в условиях северного региона», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению биохимических механизмов взаимосвязи рациона питания, показателей углеводного обмена, липидного спектра, состояния гемостаза, иммунного статуса и обеспеченности биоэлементами

некоренных жителей северного региона с развитием метаболического синдрома, что имеет существенное значение для медицинской науки, в частности, в частности, для биологической химии. Диссертация Е.А. Лубяко соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ –

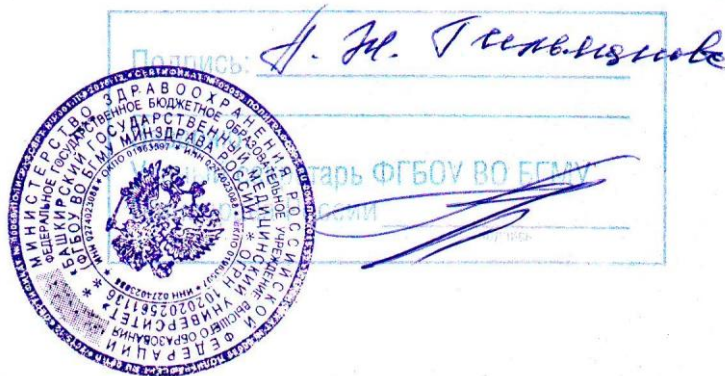
заведующий кафедрой лабораторной диагностики
Института дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Гильманов Александр Жанович

E-mail: alex_gilm@mail.ru.
Телефон: +7 927 2375582.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан,
город Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. (347) 272-73-48.

16.02.2018 г.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Лубяко Елены Александровны на тему «Взаимосвязь особенностей питания, состояния гемостаза, иммунного и элементного статуса у больных с метаболическим синдромом в условиях северного региона» по специальности 03.01.04 — биохимия (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет Д208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)26273), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальнос- тей научных работников)	Учёное звание
1	2	3	4	5	6
1	Гильманов Александр Жанович	1961, Россия	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), заведующий кафедрой лабораторной диагностики ИДПО	доктор медицинских наук 03.01.04 — биохимия	Профессор

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет:	
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	<p>1. Гильманов, А.Ж. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина Д и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (По материалам подготовленных клинических рекомендаций) [текст] / А.Ж. Гильманов, О.М. Лесняк, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бордакова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.403-408. –(импакт-фактор 1,149).</p> <p>2. Гильманов, А.Ж. Сравнительная оценка иммунного статуса и иммунорегуляции при микробной эндотоксемии различной степени [текст] / А.Ж. Гильманов, Ю.А. Ахмадуллина, А.Р. Мавзютов, Р.М. Саяхова, Ф.С. Билалов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №9. – С.516-517. (импакт-фактор 0,446)</p> <p>3. Гильманов, А.Ж. Иммунологические маркеры и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом в дебюте заболевания[текст] / А.Ж. Гильманов, Г.Г.Байбурина, Э.А. Имельбаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №9. – С.562-563. (импакт-фактор 0,446)</p>
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу	<p>1. Гильманов, А.Ж. Применение интегральных лейкоцитарных индексов при оценке степени токсического влияния химических факторов на организм работников химического производства [текст] /А.Ж. Гильманов, Э.Ф. Репина, А.Б. Бакиров, О.В. Валеева, А.З. Фагамова // Медицинский алфавит. – 2016. – N19. – С.97-98 (импакт-фактор 0,164)</p> <p>2. Гильманов, А.Ж. Современная технология консервации стволовых клеток в Республике Башкортостан [текст] / А.Ж. Гильманов, З.М. Хабибуллина, Р.М. Саяхова, А.Г. Насырова, Б.А.Коноплев // Медицинский вестник Башкортостана.– 2016. – № 3(63). – С.61-64 (импакт-фактор 0,21)</p> <p>3. Гильманов, А.Ж. Оценка показателей противовирусной защиты у доноров при производстве антицитомегаловирусного препарата мегавир [текст]/ А.Ж. Гильманов, В.В. Хабибуллина, Э.А. Имельбаева, Е.В. Константинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – N.9. – С.651 – 652 (импакт-фактор 0,446)</p>

научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)	<p>4. Гильманов, А.Ж . Современные возможности определения уровня карбокси- и метгемоглобина в крови [текст]/А.Ж. Гильманов, К.В.Фаткуллин, Р.М.Ряховский, Р.М. Саляхова, Ю.А. Ахмадуллина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – №9. – С. 104-105. (импакт-фактор 0,446)</p> <p>5. Гильманов, А.Ж. Информативность базовых коагуляционных тестов при применении варфарина и прадаксы [текст]/ А.Ж. Гильманов, Р.М. Саляхова, А.С. Бакирова, И.Р. Тимершина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 9 – С.131-132 (импакт-фактор 0,446)</p>
в) Общее число ссылок на публикации в РИНЦ	386
г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	<p>Urine NGAL shows the degree of Renal Tubular Damage at Lithotripsy // IFCC WorldLab-2014. 22-26 June 2014, Istanbul, TURKEY</p> <p>Роль и место Point-of-Care тестов в медицинских организациях. Современные методы лабораторной оценки функций почек // II Международный Форум РК и РФ по проблемам современной клинической лабораторной диагностики. 1-2 апреля 2015 г., Алматы, Казахстан</p> <p>Современные методы диагностики и мониторинга сахарного диабета // IV международный конгресс КАМЛД «Современная лабораторная медицина: инновационные технологии лабораторного анализа и новые возможности их клинического применения в Казахстане». 4-5 марта 2016 г., Алматы, Казахстан</p> <p>Современные лабораторные маркеры активности воспалительного процесса // V международный конгресс КАМЛД «Современная лабораторная медицина: инновационные технологии лабораторного анализа и новые возможности их клинического применения в Казахстане». 14-15 апреля 2017 г., Алматы, Казахстан</p>
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной	Нет

научной специальности (указать выходные данные, тираж)	
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях (указать электронный адрес размещения материалов)	Нет

Официальный оппонент – зав. кафедрой лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

07.02.2018

Гильманов А.Ж.

