

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела физиотерапии и рефлексотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кончуговой Татьяны Венедиктовны на диссертационную работу Тхакушинова Ибрагима Аскарбиевича на тему: «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» по специальности: 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

### Актуальность исследования

Изучение механизмов и способов восстановления нарушенных функций является важнейшей прерогативой восстановительной медицины. В последние годы существенное значение в процессах саногенеза придается аутофагии, направленной на уничтожение ненужных молекулярных структур в клетках человека. Ряд исследователей придает существенную роль аутофагии в увеличении продолжительности жизни человека. Известно, что молекулярно-генетические механизмы нарушений процесса аутофагии имеют значение в патогенезе ряда заболеваний, например, болезни Паркинсона. В связи с этим, большой научный интерес вызывает поиск способов активации аутофагии в организме человека, что, предположительно, может влиять на регенерацию гепатоцитов, лечение миастении, сахарного диабета II типа и др. В связи с вышеизложенным, изучение процесса аутофагии, способов его регуляции является одной из актуальных задач восстановительной медицины.

В экспериментах показано, что возможным способом усиления активности аутофагии является ограничение калорийности питания, включая голодание. При этом в современные комплексные оздоровительные программы часто включается метод диетотерапии, но научных работ,

посвященных исследованиям реакции аутофагии при ограничении калорийности питания и осуществлении комплексных оздоровительных мероприятий, не обнаружено.

В связи с вышеизложенным, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования Тхакушинова И.А., целью которого явилось изучение активности аутофагии под влиянием комплексной оздоровительной программы и ограничения калорийности питания в зависимости от гендерных, возрастных и соматоморфологических признаков у пациентов с избыточной массой тела.

### **Научная новизна и достоверность полученных результатов**

Впервые диссертантом получена характеристика базовой активности аутофагии у лиц разного возраста, пола и соматоморфологических характеристик. Установлено, что базовая активность аутофагии у пациентов с избыточной массой тела характеризуется значительным варьированием и во многом зависит от индекса массы тела (ИМТ) и возраста. Так, у лиц с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и возрасте менее 60 лет активность аутофагии превосходит таковую у лиц с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и в возрасте более 60 лет, при этом активность у женщин **превосходит** таковую активность у мужчин. У лиц с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> установлены функциональные и корреляционные связи между активностью аутофагии и содержанием тощей, мышечной массы, общей и внеклеточной **водой**; у лиц с ожирением подобные связи не **выявляются**.

Впервые автором проведена оценка реакции аутофагии у пациентов с избыточной массой тела под влиянием комплексной оздоровительной программы, включающей лечебную физкультуру, ручной и аппаратный массаж, грязелечение, магнитно-инфракрасно-лазерную и биорезонансную терапию, полную или частичную пищевую депривацию, диетотерапию (ограничение калорийности на 40-50%).

Представляется важным выявленный диссертантом факт, что реакция аутофагии под влиянием комплексной оздоровительной программы и

частичного ограничения калорийности питания у пациентов с избыточной массой тела проявляется разнонаправленно как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Показано, что у лиц, имеющих снижение активности, выявлены отрицательные корреляционные связи с возрастом и положительные с мышечной, тощей массой и количеством внеклеточной воды. У лиц с положительной динамикой аутофагии подобных связей не выявлено.

По результатам исследования доказано, что у мужчин и женщин с избыточной массой тела при сравнительной характеристике показателей аутофагии соматоморфологические признаки имеют корреляционные связи только в отдельных возрастных и весовых категориях, при этом реакция у мужчин характеризуется более выраженным ответом на комплексную оздоровительную программу.

Впервые диссертантом показано, что у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа имеет место повышенная базовая активность аутофагии и слабая разнонаправленная реакция индуцированной аутофагии на комплексную оздоровительную программу; основным источником повышенного выброса маркера беклина-1 является жировая ткань.

Также впервые проведена интегральная оценка аутофагии у пациентов с избыточной массой тела в условиях комплексной оздоровительной программы и полной пищевой депривации различной продолжительности (от 1 до 12 дней). Установлена ранее неизвестная периодичность в активности аутофагии в зависимости от продолжительности лечебного голодания. Доказано, что в зависимости от степени ограничения калорийности питания у пациентов с избыточной массой тела существенно изменяются активность аутофагии и липидный состав крови.

Научная новизна исследования подтверждается двумя патентами на изобретения.

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой, тщательным статистическим анализом с использованием различных статистических приемов, большим количеством таблиц, позволяющих удостовериться в адекватности выборов и трактовки результатов.

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

Обоснованность **выводов** и практических рекомендаций диссертационного исследования Тхакушинова И.А. подтверждается корректным дизайном исследования, адекватным выбором методов исследования и статистической обработки результатов.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется достаточным объемом первичных данных о базовой активности аутофагии у человека, о влиянии на процессы аутофагии комплексной оздоровительной программы, а также об особенностях аутофагии у лиц разного возраста, массы и гендерной принадлежности. Положения, выносимые на защиту, сформулированы достаточно определенно, отражают основные результаты работы.

Структура изложения результатов исследования соответствует сформулированной цели и поставленным задачам. Избранные автором методы исследования многочисленны, современны, информативны. Выводы и практические рекомендации достаточно полно отражают результаты выполненного исследования.

По теме диссертации опубликовано 11 научных статей, из них 3 - в рекомендованных ВАК РФ изданиях; получено 2 патента на изобретение. Материалы диссертации были доложены профессиональному сообществу на международных и российских форумах и конференциях.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе,

не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации**

Структура диссертации Тхакушинова И.А соответствует ГОСТ Р 7.011-2011 и включает введение, обзор литературы, методы исследования и характеристику клинического материала, две главы собственных результатов, главу обсуждения результатов и заключения, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы из 36 отечественных и 220 зарубежных авторов. Работа изложена на 172 страницах компьютерного текста, содержит 88 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками.

Обращает на себя внимание соблюдение принципа внутреннего единства при изложении материалов диссертационного исследования, что проявилось в едином методологическом подходе, целевой направленности работы, наличии связей результатов между собой, а также в соответствии задач и выводов основным положениям, выносимым на защиту. Все это в целом указывает на законченность диссертации как научной работы.

Во введении диссертант осветил актуальность проблемы, обосновал целесообразность проведения научного исследования, сформулировал его научную новизну и практическую значимость, представил положения, выносимые на защиту. Цель исследования и задачи конкретны, хорошо сформулированы.

Первая глава посвящена обзору литературы по проблеме диссертационного исследования. В ней соискатель остановился на детальном рассмотрении процесса аутофагии. Проведенный автором анализ литературных источников свидетельствует о том, что большинство исследований по этой проблеме проводились либо в экспериментальных условиях (на лабораторных животных и клеточных культурах), либо при патологических состояниях у человека. В целом, эта глава дает полное представление о проблемных вопросах, решению которых посвящено диссертационное исследование.

Содержание второй главы «Материалы и методы исследования» отражает современные научные методические подходы к решению поставленных задач и содержит полную информацию о дизайне (структуре), методах и объемах исследования. В частности, были использованы: регистрация антропометрических данных, клинические и биохимические анализы крови с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы, иммуноферментный метод определения маркера аутофагии – беклина-1. Для определения количественного состава компонентов тела использован современный метод импедансометрии. Полученные данные подверглись различным методам статистической обработки, в том числе корреляционному анализу.

В этой главе автор также достаточно подробно представляет клинический материал, описывает оздоровительную программу.

В 3-й и 4-й главах представлены собственные результаты. Обращает на себя внимание большое количество таблиц по тексту диссертации (их 88), но это оправдано большим количеством фактического материала, поскольку анализ результатов проводился по большому количеству групп, различающихся по возрасту, массе тела, составу тела, калорийности питания. Именно такая тщательность и пунктуальность в анализе полученных результатов помогли автору установить особенности базовой аутофагии у лиц, различающихся по возрасту, массе, гендерной принадлежности, а также выраженность влияния на процессы аутофагии методов, входящих в комплексную оздоровительную программу. Были выявлены особенности базовой аутофагии у мужчин и женщин, получены нормативные данные для проведения дальнейшего сравнительного анализа.

Автором установлено снижение активности аутофагии после проведения комплексной оздоровительной программы по мере увеличения возраста, а также у лиц с ожирением. Особый интерес представляет материал, в котором представлены особенности базовой и индуцированной аутофагии у лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

Достаточно интересный материал представлен в главе 4, в которой проведен сравнительный анализ активности аутофагии в условиях проведения комплексной оздоровительной программы с учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов.

Представляются важными данные об активности аутофагии у лиц, находящихся на полной пищевой депривации разной продолжительности. Автором впервые выявлена определенная временная периодичность в активности аутофагии (4-5 сутки и 11-12 суток), что, видимо, связано с метаболическими перестройками в организме в процессе голодания. Диссертант отмечает наиболее выраженную активность аутофагии при потере 10-20% жировой массы. К сожалению, этот факт не отражен ни в научной новизне, ни в выводах.

Важными с практической точки зрения являются данные о взаимосвязи аутофагии, калорийности питания и состоянии липидного обмена в процессе проведения комплексной оздоровительной программы, что нашло отражение в разделе практических рекомендаций.

В целом, анализируя главы собственных исследований следует отметить очень большой объем фактического материала, представленный в таблицах, тексте и рисунках.

Глубину понимания исследуемого вопроса соискатель продемонстрировал и в заключительной главе диссертации, в которой автор удачно ассимилировал результаты своих исследований с данными литературы. Для объяснения ряда фактов соискателю пришлось углубиться в молекулярные механизмы регуляции процесса аутофагии. В результате этот раздел диссертации оказался объемным (22 стр.), но интересным.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают теоретические и практические достижения работы, хотя выводы несколько перегружены фактическими данными. Важно также отметить, что автор достаточно определённо видит дальнейшую перспективу своего исследования, что отражено в отдельном разделе.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертационного исследования**

Значимость для науки полученных автором результатов состоит в теоретическом обосновании дифференцированного использования ограничительных диет и комплексной оздоровительной программы в качестве инструмента для регулирования активности процесса аутофагии у мужчин и женщин с избыточной массой тела. Полученные данные расширяют фундаментальные знания о молекулярных процессах, связанных с аутофагией, у человека в норме и патологических состояниях

Практическая значимость исследования заключается в доказательстве возможности регулирования процесса аутофагии у пациентов с избыточной массой тела с помощью оздоровительных программ и ограничения калорийности питания. В исследовании установлены оптимальные сроки ограничения пищевой депривации и комплексной оздоровительной программы у пациентов с избыточной массой тела для амбулаторной и клинической практики. Показано, что, регулируя активность аутофагии у пациентов с избыточной массой тела, можно осуществлять коррекцию нарушений липидного спектра крови. Для более выраженной активации аутофагии у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа рекомендовано проведение повторных комплексных оздоровительных программ.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат изложен на 24 страницах, он в полном объеме отражает основные результаты, положения, и содержание диссертационного исследования в целом.



## **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи работы, обоснована актуальность выбранной темы, проведен анализ современной литературы, посвященной данной проблеме, сформированы группы и определены адекватные методы обследования, разработана комплексная оздоровительная программа, проведены экспериментальные исследования и анализ результатов, обоснованы **выводы** и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикации и докладов, текст диссертации и автореферата.

## **Замечания и недостатки**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако, оценивая в целом диссертационное исследование положительно, хотелось бы узнать мнение автора по **следующим** вопросам:

1. Чем вы можете объяснить повышенную базовую активность аутофагии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа?
2. Насколько управляем процесс аутофагии при помощи **ограничительных** диет? Есть ли какие-то другие **подходы**?
3. С чем вы связываете более высокую активность аутофагии у женщин по сравнению с **мужчинами**?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Тхакушинова Ибрагима Аскарбиевича «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком методическом уровне с использованием современных и апробированных методов исследования, а также разнообразными статистическими способами обработки полученного материала. Совокупность сформулированных положений и полученные результаты можно расценить как решение новой научной задачи, имеющей важное значение для понимания молекулярных

механизмов оздоровления у лиц разной массы, возраста, пола и сопутствующими заболеваниями под воздействием комплекса оздоровительных мероприятий.

Диссертационная работа по уровню теоретической и практической значимости, новизне полученных результатов, их актуальности, объему выполненных исследований и их достоверности соответствует п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а ее автор, Тхакушинов Ибрагим Аскарбиевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33 - восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Оппонент

д.м.н., профессор,

главный научный сотрудник

отдела физиотерапии и рефлексотерапии

ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России

  
Т.В. Кончугова

121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, д.32

e-mail: nmicrk@nmicrk.ru

Тел. 7 (499) 277-01-08

Подпись д.м.н., профессора Кончуговой Т.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России

  
02.10.2013 г. д.м.н.

Б.В. Цайтлер

