

ОТЗЫВ

оппонента, доктора медицинских наук, заместителя генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по обязательному медицинскому страхованию Кайсиновой Агнессы Сардоевны на диссертационную работу Тхакушинова Ибрагима Аскарбиевича на тему: «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Актуальность темы диссертационной работы

Присвоение Нобелевской премии Есинори Осуми за открытие молекулярно-генетических основ аутофагии явилось толчком к интенсивному изучению этого процесса. Были выделены различные виды аутофагии, возможные варианты механизмов их нарушений. Были получены доказательства нарушений аутофагии при ряде заболеваний (болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др.). Установлено, что активность аутофагии можно регулировать посредством ограничения энергообеспеченности клеток или организма. Этот факт взят на вооружение многими специалистами, занимающимися профилактической и восстановительной медициной.

С позиции врача-реабилитолога аутофагия является древним физиологическим механизмом, способствующим самоочищению и обновлению клеточного состава, субклеточных структур и всего организма. Рядом авторов выдвинуто предположение, что многие положительные эффекты от применения физиотерапевтических процедур обеспечиваются механизмами аутофагии. При этом, при детальном анализе литературы по данной проблеме практически отсутствуют сведения о влиянии физиотерапевтических воздействий или их комплексов на процесс аутофагии

у человека. Имеющиеся экспериментальные данные на животных лишь подчеркивают необходимость проведения целенаправленных исследований у человека.

В зарубежной, а тем более в отечественной литературе, отсутствуют данные об активности аутофагии у лиц разного пола, возраста, и веса в исходном состоянии и в условиях проведения комплексных оздоровительных мероприятий. В связи с этим можно считать вполне обоснованными цель и задачи исследования, предпринятого соискателем.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов

Во-первых, следует сразу отметить то, что диссертантом И.А. Тхакушиновым получены приоритетные данные об исходном состоянии базового уровня активности аутофагии у лиц разной массы, возраста и пола.

Впервые автором показано, что активность аутофагии у лиц старше 60 лет и с ожирением находится на более низком уровне, чем у лиц моложе 60 лет и не имеющих признаки ожирения.

Впервые автором дана оценка реакции аутофагии на применение комплексной оздоровительной программы, включающей в себя ограничительную диету, лечебный массаж, грязелечение, биорезонансную терапию, магнитно-инфракрасно-лазерную терапию и др.

Диссертантом установлено, что активность аутофагии в результате применения комплексной оздоровительной программы имеет свои особенности в каждой возрастной группе, а также зависит от соматоморфологических характеристик состава тела.

Впервые показано, что реакция аутофагии на комплексную оздоровительную программу у мужчин была более выраженной с достоверным подъемом маркера аутофагии беклина-1.

Автором исследования установлено, что активность аутофагии на фоне проведения комплексной оздоровительной программы может проявляться двояко: в сторону повышения (преимущественно) и в сторону понижения.

Особый интерес представляют данные об особенностях аутофагии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа.

Впервые показано, что посредством степени ограничения калорийности питания можно оказывать влияние на активность аутофагии и липидный профиль пациента.

Автором впервые показана периодичность активности аутофагии в условиях проведения комплексной оздоровительной программы с полной пищевой депривацией.

Эти данные явились обоснованием к практическим рекомендациям работы.

Новизна проведенного исследования дополнительно подтверждается двумя патентами на изобретение.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций базируется на репрезентативном объеме выборки, правильном дизайне исследования, применении современных и адекватных методов исследования, грамотном использовании статистических методов исследования, позволивших решать поставленные задачи.

Представленные соискателем выводы обоснованы, являются результатом собственного исследования и лаконично отражают его суть.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертантом получены приоритетные данные о процессе аутофагии у человека с разными морфофизиологическими характеристиками в исходном состоянии и в условиях проведения комплексной оздоровительной программы. Это позволило автору получить нормативные показатели и проводить сравнительный анализ аутофагии у человека при различных состояниях. Кроме того, данное исследование открывает перспективу для изучения воздействия на процесс аутофагии отдельных

физиотерапевтических процедур. Получение таких сведений позволит целенаправленно регулировать активность аутофагии конкретного пациента.

Возможность регуляции процесса аутофагии дает возможность персонафицировать оздоровительные программы под конкретного пациента в зависимости от его возраста, массы и гендерной принадлежности.

Сформулированные соискателем практические рекомендации основываются на собственных исследованиях и вполне применимы в практической медицине.

Подтверждение публикации основанных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования опубликовано 15 печатных работ, 3 работы в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; получено 2 патента на изобретение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Тхакушинова И.А. изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 40 отечественных и 220 зарубежных источников. Текст содержит 86 таблиц и 27 рисунков.

Во введении автор достаточно убедительно обосновывает необходимость изучения проблемы аутофагии у человека. При этом, ссылаясь на многочисленные публикации, автор показывает неразработанность проблемы у человека и, особенно, в условиях проведения оздоровительно-восстановительных программ. Этот раздел диссертации лаконично обосновывает цель и задачи исследования. Более глубокий анализ литературы и обоснование выбранной темы исследования представлено в I-ой главе. Эта глава имеет несколько подразделов (1.1-1.3), в которых раскрывается физиологическая суть процесса аутофагии, виды аутофагии, особенности

аутофагии при патологических состояниях и при ограничении калорийности питания.

Представленным обзором соискатель доказывает актуальность и необходимость изучения данной проблемы, обосновывает цель и задачи предпринятого исследования. Обращает на себя внимание минимальное количество публикаций отечественных авторов, что еще раз подчеркивает новизну исследования.

Из представленного обзора становится очевидным, что аутофагия является мощным механизмом «самоочищения» у млекопитающих. Важно то, что среди факторов активации аутофагии, акцент ставится на ограничении энергообеспечения организма. Становится понятным рекламный бум, связанный с различными ограничительными диетами у человека. Однако автор подчеркивает тот факт, что большинство исследований проведены на отдельных клетках или лабораторных животных. Это лишний раз подчеркивает новизну и актуальность предпринятого исследования.

В главе 2 автор дает характеристику клинического материала, здесь же представлены критерии включения и невключения пациентов в исследование. Диссертантом представлен комплекс диагностических методов, среди которых следует назвать такие апробированные методы, как соматометрия, биохимические исследования липидного спектра, глюкозы, регистрация соматометрических показателей и др. В качестве критерия активности аутофагии у человека был использован белок беклин-1. Определение белка осуществлялась ИФА-методом с помощью стандартных апробированных наборов.

Для обработки полученных цифровых данных автором использовались различные методы статистики: процентиля, квартили, параметрические и непараметрические критерии, корреляционный анализ.

В этой же главе (подглава 2.2) дана характеристика комплексной оздоровительной программы, включающей в себя физиотерапевтические методы и ограничительные диеты.

Примененный соискателем подход к исследованию, адекватный комплекс методических приемов позволил успешно решить поставленные задачи.

Самый большой раздел диссертации посвящен собственному материалу, представленному в главах 3 и 4.

Глава 3 посвящена оценке активности аутофагии во всей исследуемой группе, а также отдельно у мужчин и женщин разного возраста.

Эти данные позволили соискателю дать представления о базовой активности аутофагии у мужчин и женщин.

Наибольший интерес вызывает глава 4, где проводится анализ гендерных различий активности аутофагии в базовом и индуцированном комплексной оздоровительной программой варианте. Эта глава легла в основу основных выводов и практических рекомендаций.

В частности, получены данные о возрастных особенностях базовой активности аутофагии. Установлено увеличение базовой активности у лиц с ожирением является жировая масса. В отличии от этого у лиц без признаков ожирения базовая активность оказалась ниже, а источником беклина-1 служили тощая и мышечная масса.

Сравнительный анализ по гендерному признаку позволил выявить особенности базовой активности аутофагии у женщин, которые заключались в более высоком уровне активности по сравнению с мужчинами.

Соискателем получены новые данные о реакции аутофагии на оздоровительные мероприятия. Оказалось, что эта реакция протекает неоднозначно и характеризуется разнонаправленностью. При этом доминирует реакция активации аутофагии. Гендерные особенности заключались в более выраженной активации аутофагии у мужчин по сравнению с женщинами. Было показано, что у женщин активность аутофагии была связана напрямую с содержанием жира. Кроме того, автором были установлены возрастные особенности индуцированной аутофагии у мужчин и женщин.

Соискателем внесена определенная ясность в вопрос об активности аутофагии при полной пищевой депривации разной продолжительности. Выявлена определенная фазность в динамике активности, при этом установлены периоды, когда активность снижалась ниже исходного.

Ибрагимом Аскарбиевичем в этих главах представлены данные, позволяющие говорить о связи процесса аутофагии и липидного обмена. На основании этих данных автор дает практические рекомендации по коррекции липидного спектра и аутофагии.

Отдельной подглавой представлены данные об особенностях базовой и индуцированной аутофагии у лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Доказано, что базовая активность у этой категории пациентов имеет более высокий уровень, однако индуцированная аутофагия после проведения комплексной оздоровительной программы оказалась слабо выраженной, либо вообще отсутствовала. Эти данные также легли в основу практических рекомендаций.

Делая заключение по этим главам, следует отметить, что представление собственного материала сопровождается подробными таблицами и иллюстрируются рисунками. Это лишний раз доказывает объективность полученных выводов и заключения.

В обсуждении полученных результатов (глава 5) Тхакушинов Ибрагим Аскарбиевич достаточно подробно рассматривает полученные данные в свете современных механизмов аутофагии, включая молекулярные механизмы. Этот раздел диссертации подчеркивает глубокие знания соискателя по разрабатываемой проблеме.

Тщательный анализ полученных результатов позволил автору сформулировать выводы, которые полностью отвечают поставленным цели и задачам исследования.

Положительно оценивая проведенную работу по анализу и интерпретации собственных данных, в качестве дискуссии хотелось бы задать два вопроса по данной работе.

1. Можно ли говорить об активации аутофагии во всем организме, используя концентрацию беклина-1 в плазме крови?

2. Автор в обсуждении результатов отдает предпочтение в качестве основного триггера активации аутофагии ограничению калорийности питания. Но вполне возможно, что триггером может выступать один из компонентов комплексной оздоровительной программы. По всей вероятности, это утверждение должно быть с определенной долей условности?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тхакушинова Ибрагима Аскарбиевича «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» является законченным, самостоятельным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком методическом уровне с использованием адекватных современных методов исследования и статистической обработки. Полученные автором результаты достоверны, **выводы** и заключения обоснованы и базируются на полученных объективных данных. Сформулированные положения можно расценить как решение важной научной задачи, имеющей большое значение в понимании молекулярных и физиологических реакций организма на комплекс физиотерапевтических процедур у лиц с различными морфофизиологическими характеристиками.

Диссертационная работа по уровню научно-практической значимости, новизне, актуальности, тщательному анализу литературы, объему выполненных исследований и их достоверности **соответствует** требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции от 11.09.2021 г., № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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,

доктор медицинских наук,

заместитель генерального директора

ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России

по обязательному медицинскому страхованию



А.С. Кайсинова

Подпись д.м.н. Кайсиновой А.С. заверяю

Начальник отдела кадровой работы

ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России



Е.В. СклЯрова

03.10.2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

357600, Ставропольский край, г. Ессентуки, ул. Советская, д.24.

E-mail: sk@fmbamail.ru

Тел. +7 (87934) 6-31-50