

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта
Минтруда России



Член-корреспондент РАН
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор

Г.Н. Пономаренко
9 сентября 2023 года

ОТЗЫВ

ведущей организации

федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной
экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта»

Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертационной работы

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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Приоритетной задачей восстановительной медицины является повышение адаптационных возможностей человека как для сохранения здоровья, так и для его восстановления. Для ее решения необходимо знать и уметь активизировать процессы, ответственные за саногенез. Среди таких процессов можно выделить механизмы аутофагии. В современной научной литературе имеется достаточно большое количество научных исследований, свидетельствующих о том, что для сохранения системного и клеточного гомеостаза необходимо поддерживать на должном уровне процесс аутофагии в клетках. Процесс аутофагии, направленный на уничтожение ненужных соединений, структур и синтез новых, происходит во всех эукариотических

клетках, включая клетки человека. Большинство исследований касаются патологических состояний у человека (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) и их молекулярно-генетических механизмов нарушений процесса аутофагии. В экспериментальных и отдельных клинических исследованиях описаны многообразные положительные эффекты при активации аутофагии в организме млекопитающих и человека, на основании которых предлагают использовать аутофагию в лечении миастении, поддержании мышечной массы, регенерации гепатоцитов. Механизмы аутофагии тесно связаны с апоптозом, являющимся одним из главных элементов патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Однако исследования характера аутофагии у таких пациентов практически отсутствуют, а имеющиеся преимущественно касаются отдельных видов изолированных клеток и клеточных структур. Сам процесс аутофагии достаточно сложен, и для его осуществления требуется согласованное действие более 30 генов и соответствующих белков. Такая сложная система создает трудности для ее коррекции в случае необходимости.

На многочисленных экспериментальных моделях показано благоприятное воздействие аутофагии на гомеостаз клетки и весь организм. С открытием механизмов аутофагии было установлено (на грибах), что основным триггером аутофагии является уменьшение энергообеспеченности клетки. Эти данные были экстраполированы на человека. В большинстве случаев рекомендации по применению различных ограничительных диет получены в экспериментах на животных. К примеру, известен способ повышения активности аутофагии у крыс посредством ограничения калорийности питания, включая голодание. Авторы обнаружили усиление активности аутофагии в нейронах мозга крыс. Однако эффективность этого метода не подтверждена на людях. В литературе описан способ активации аутофагии в лейкоцитах у человека, при котором полностью ограничивали прием пищи в течение 1-4 суток. Было установлено наличие признаков активации аутофагии только в нейтрофилах. Нарастание этих признаков

фиксировалось уже через 24 часа после начала голодания и продолжалось до конца исследования. 4 Следует отметить, что при изучении других механизмов и систем установлено положительное влияние самого голодания и ограничения калорийности питания на организм человека и животных, и этот факт мало кем подвергается сомнению. В настоящее время распространение получило так называемое «интервальное голодание». Параллельно этим методам в восстановительной медицине и реабилитации используется большой арсенал средств и немедикаментозных методов, способствующих восстановлению здоровья. Так, широко используется в восстановительной медицине лазеротерапия, биорезонансная терапия, массаж мышц, гидроколонотерапия, нейростимуляция и др. Однако детального изучения процесса аутофагии и методов его регуляции у человека при различных схемах проведения оздоровительных мероприятий в сочетании с диетотерапией не проводилось. Не исследованы гендерные, возрастные особенности, а также взаимосвязь активности аутофагии с морфофизиологическими параметрами человека. Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования

В связи с этим диссертационное исследование Ибрагима Аскарбиевича Тхакушинова, посвященное изучению и научному обоснованию возрастных и гендерных особенностей активности аутофагии и ее коррекции при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы представляются актуальными и значимым.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые получена характеристика базовой активности аутофагии у лиц разного возраста, массы тела и гендерной принадлежности и показано, 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^2 и возрасте менее 60 лет активность аутофагии превосходит таковую у лиц с

ИМТ более 30 кг/м^2 и в возрасте более 60 лет, при этом активность у женщин превосходит таковую активность у мужчин. У лиц с ИМТ менее 30 кг/м^2 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. Проведена оценка реакции аутофагии у пациентов с избыточной массой тела под влиянием комплексной оздоровительной программы (КОП), 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%). Впервые установлено, 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. 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. Реакция у мужчин характеризуется более выраженным ответом на комплексную оздоровительную программу. Впервые 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. 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. Установлено, что в зависимости от степени ограничения калорийности питания у пациентов с избыточной массой тела существенно изменяются активность аутофагии и липидный состав крови.

Значимость для науки и практики

полученных автором диссертации результатов

В работе показано, что процесс базовой аутофагии у пациентов с избыточной массой тела осуществляется на индивидуальном уровне активности и во многом определяется массой тела, возрастом и гендерной принадлежностью. Показано, что у большинства пациентов с избыточной массой тела реакция на комплексную оздоровительную программу сопровождается активацией аутофагии. В исследовании подтверждена возможность регулирования процессов аутофагии у пациентов с избыточной массой тела с помощью комплекса оздоровительных мероприятий, включающего лечебную физкультуру, ручной и аппаратный массаж, грязелечение, магнитно-инфракрасно-лазерную и биорезонансную терапию, фито-бочку и полную или частичную пищевую депривацию (ограничение калорийности на 40-50%). Дано теоретическое обоснование дифференцированного использования ограничительных диет и комплексной оздоровительной программы в качестве инструмента для регулирования активностью процесса аутофагии у мужчин и женщин с избыточной массой тела. Установлена периодичность в активности аутофагии в зависимости от сроков ограничения питания, а также разнонаправленность реакции аутофагии, требующая дальнейшего изучения механизмов данного явления. Получены теоретические доказательства того, что при дифференцированном подходе, варьируя калорийность диеты, наряду с активацией аутофагии возможно получать положительные клинические эффекты в липидном спектре крови у пациентов с избыточной массой тела. Дано теоретическое

обоснование оптимальной продолжительности применения ограничительных диет у пациентов с избыточной массой тела на фоне проведения комплексной оздоровительной программы. Особенности, выявленные у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа, диктуют необходимость дальнейшего изучения этих явлений для понимания процессов, происходящих в организме и инсулиноцитах. Вероятным источником активности аутофагии у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа является жировая ткань. Полученные данные расширяют фундаментальные знания о молекулярных процессах у человека в норме и патологических состояниях в условиях проведения КОП.

Полученные в исследовании данные о базовой активности аутофагии у мужчин и женщин разного возраста и разной весовой категории могут служить нормативами для оценки активности процесса аутофагии при воздействии различных факторов. Для индивидуальной оценки степени активации аутофагии предложен показатель «дельта-беклин-1», который в большей степени отражает активацию процесса от исходного уровня. Практическая значимость исследования заключается в доказательстве возможности регулирования процесса аутофагии у пациентов с избыточной массой тела с помощью оздоровительных программ и ограничения калорийности питания. С учетом саногенетической функции процесса аутофагии эти моменты особенно важны для получения комплексного оздоровительного эффекта у пациентов с избыточной массой тела. Выявленные гендерные особенности реакции аутофагии на комплексную оздоровительную программу и ограничение калорийности питания позволяют прогнозировать активность аутофагии у мужчин и женщин с избыточной массой тела. 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 необходимо проведение повторных комплексных оздоровительных программ.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается достаточным для решения поставленных задач объемом исследований, применением современных и адекватных методов; полученные данные качественно проанализированы с использованием статистических методов математического анализа и вариационной статистики. Результаты, полученные в исследовании, полностью отвечают современным представлениям о разрабатываемой проблеме и согласуются с данными других авторов. Разработанный метод внедрен в практическую работу ООО «Центр Здоровье» (г. Майкоп), иммуногенетической лаборатории Адыгейского государственного университета (АГУ), иммуногенетической лаборатории Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону) и курортного комплекса «Надежда» (с. Кабардинка), а также в учебный процесс студентов лечебного факультета II-го курса медицинского института ФГБОУ МГТУ (раздел «Физиология питания»), в научно-образовательный процесс ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (г. Саратов), кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва) и кафедры восстановительной медицины и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва).

Личный вклад автора

На всех этапах подготовки работы автором лично проведён патентный поиск, анализ литературы, сформулированы цели и задачи, выполнены

экспериментальные исследования, проведён анализ и статистическая обработка результатов, подготовлены материалы для публикации и выступлений.

Результаты работы обсуждались и доложены на многочисленных научных форумах: 36-й Научно-практической конференции «ОБРАЗОВАНИЕ-НАУКА-ТЕХНОЛОГИИ» (ФГБОУ ВО «МГТУ»; Майкоп, 6-10 декабря, 2021г.); XVII Национальном конгрессе терапевтов «Конкурс молодых терапевтов» (постерный доклад) (г. Москва, 12-14 октября, 2022г.); 40-й НЕДЕЛЕ НАУКИ МГТУ 2022 г. (ФГБОУ ВО «МГТУ»; Майкоп, 12-16 декабря 2022г.); «День Российской науки» в рамках 30-летия со дня образования МГТУ (ФГБОУ ВО «МГТУ»; г. Майкоп, 8 февраля 2023г.); Всероссийской научно-практической конференции аспирантов, докторантов и молодых ученых (ФГБОУ ВО «МГТУ»; Майкоп, 18-20 апреля 2023г.), межкафедральном заседании ФГБНУ «РНИЦХ им. академика Б.В. Петровского» (май 2023г).

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Материалы диссертации широко представлены в научной печати и насчитывают 13 статей, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по данной специальности.

Оформлены 2 патента на изобретение (№2656510, RU; №2781901, RU).

Структура и содержание диссертации, оценка ее оформления

Структура диссертационного исследования Тхакушинова И.А. имеет традиционный характер и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы, представленный 40 отечественными и 220 зарубежными источниками. Диссертация содержит 86 таблиц и 27 рисунков, изложена на 180 стр.

Цели и задачи сформулированы четко, содержание работы полностью соответствует поставленным целям и задачам. Автором подробно описаны все использованные методики, полученные результаты представлены в виде таблиц и рисунков с их описанием и анализом. Также наглядно представлены результаты исследования при проведении сравнения между выделенными группами. Иллюстрации оформлены грамотно и наглядно отражают полученные автором результаты исследования. Выводы и практические рекомендации диссертации подтверждены материалом исследования, аргументированы, конкретны и логичны.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Ибрагима Аскарбиевича Тхакушинова выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, восстановительной медицины и медицинской реабилитации с курсами офтальмологии, педиатрии, сестринского дела ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по теме «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы».

Тема диссертации соответствует п.2 «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и реабилитации инвалидов» научной специальности 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапии».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен должным образом, изложен на 24 страницах и в полном объеме отражает содержание диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Полученные результаты является дополнением в фундаментальную медицину, изучающую молекулярные механизмы саногенеза. Это исследование диктует необходимость изучения влияния отдельных физиотерапевтических факторов на процесс аутофагии. В задачах таких исследований должно быть изучение как положительных, так и отрицательных эффектов аутофагии на организм.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Положительно оценивая данный труд и его оформление, хотелось бы получить ответы на отдельные вопросы и высказать замечание:

1. Какие гендерные особенности влияют на процессы базовой аутофагии у пациентов с избыточной массой тела?
2. Возможна ли «патологическая» аутофагия при оздоровительных тренировках?

В подглаве 3.3, посвященной исследованию активности аутофагии у мужчин возрастные группы классифицированы не в соответствии с классификации ВОЗ, что привело к дроблению выборки на малочисленные группы (табл. 3.3.1; 3.3.2; 3.3.3; 3.3.8; стр. 66-68).

Высказанные замечания не снижают достоинств рецензируемой работы, а в большей степени носят рекомендательный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Тхакушинова Ибрагима Аскарбиевича на тему «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по определению механизмов формирования процессов аутофагии у пациентов с избыточной массой тела под действием оздоровительных технологий, включающих физические упражнения и лечебные физические факторы, что имеет важное значение для восстановительной медицины, физиотерапии и лечебной физической культуры.

По своей актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, оформлению, паспорту избранной специальности диссертационная работа Тхакушинова И.А. соответствуют требованиям пп. 9-11 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» Постановления Правительства РФ № 824 от 24.09.2013 (ред. от 18.03.2023) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Тхакушинова И.А. на тему: «Возрастные и гендерные особенности активности аутофагии при проведении оздоровительных программ у лиц разной массы» обсужден и одобрен на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта»

Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (протокол № 12 от 29.09.2023).

Главный научный сотрудник
отдела инновационных технологий
технических средств реабилитации
института протезирования и ортезирования
ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта Минтруда России
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.33. Восстановительная медицина,
спортивная медицина, лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия (медицинские науки)



С.Ф. Курдыбайло

Подпись д.м.н., профессора Курдыбайло С.Ф. «...»:

Ученый секретарь
кандидат медицинских наук



Т.В. Ермоленко

Адрес организации:

ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта Минтруда России,
195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

8 (812) 544-22-66; e-mail: reabin@center-albreht.ru; <http://www.center-albreht.ru>