ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей научно-исследовательским отделом пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» Дудченко Лейлы Шамилевны на диссертационную работу Уксуменко Анны Анатольевны «Применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением», представленной в объединенном диссертационном совете Д 999.237.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Актуальность темы исследования

Проблема синтропии бронхиальной астмы (БА) и ожирения, несмотря на интенсивное изучение этой коморбидности, далека от решения. В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности как БА, так и ожирения. Малосимптомное длительное течение дебюта заболевания, с последующим неуклонно прогрессирующим и инвалидизирующим характером течения, определяет высокое медико-социальное значение синтропии БА и ожирения. Фенотип БА, ассоциированной с ожирением вносит существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности населения. Ключевым патогенетическим звеном фенотипа БА в сочетании с ожирением является комплексный иммунопатологический процесс. В последние годы внимание уделяется роли медиаторов липидной природы в активации воспаления на начальных этапах БА. К уникальному подклассу липидных медиаторов относятся плазмалогены, которые присутствуют в мембранах клеток и во многом определяют свойства мембран, специфичность мембранных рецепторов, транспорт метаболитов и антиоксидантную активность. Предполагается, что установление закономерностей иммунопатологического процесса приведет к разработке персонифицированного

подхода к терапии, направленного на патогенетические звенья фенотипа БА и ожирения. Ряд исследователей рассматривают плазмалогены как мишени терапевтического воздействия при фенотипе БА в сочетании с ожирением.

В связи с этим диссертационная работа Уксуменко А.А., посвященная патогенетическому обоснованию комбинированного применения сухих углекислых ванн (СУВ) и алиментарных природных алкил-глицеринов морских гидробионтов в восстановительном лечении пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, является актуальным исследованием.

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

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины: стратификационные критерии, рандомизация, использованы современные методы исследования и адекватные математические методы обработки данных поставленным задачам.

Положения, сформулированные в диссертационной работе Уксуменко А.А., обоснованы четко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов. Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Выводы объективны, хорошо аргументированы и основаны на полученных автором результатах исследованиях. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности.

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 20 печатных работах, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, разработаны 2 медицинские технологии, представлены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Все вышеизложенное позволяет считать степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высокой.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы

Автором впервые установлены иммуно-метаболические особенности, характер иммунного воспаления при легкой БА в сочетании с ожирением 1-2 степени на основании изучения содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и их провоспалительных метаболитов (эйкозаноидов, плазмалогенов). Впервые показано, что у больных БА легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением, наблюдается модификация состава ПНЖК (доля арахидоновой кислоты увеличивается, доля эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты уменьшается),

увеличивается содержание провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриена В4, тромбоксана В2, при этом снижается уровень плазмалогенов.

Впервые показано, что курсовое применение СУВ повышает клиническую эффективность восстановительного лечения пациентов с легкой БА, ассоциированной с ожирением, которая проявляется в снижении потребности в препаратах неотложной помощи, улучшении показателей бронхиальной проходимости, повышении степени контроля астмы. Впервые доказано позитивное влияние СУВ на метаболическую активность жировой ткани, иммунокорригирующее действие.

Доказано, что на фоне применения СУВ повышается относительное содержание эйкозапентоеновой и докозагексаеновой кислот, уменьшается доля арахидоновой кислоты, снижается уровень ее провоспалительных метаболитов – лейкотриена В4 и тромбоксана В2. Автором показано, что курсовое применение СУВ не оказывает влияния на уровень плазмалогенов, дефицитных у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением.

Впервые доказано, что алиментарные природные алкил-глицерины из морских гидробионтов, применяемые в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса СУВ, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание докозагексаеновой и эйкозапентоеновой кислот, повышая иммуно-метаболическую эффективность восстановительного лечения.

На основании оценки отдаленных результатов показано, что комплексное восстановительное лечение, включающее базисную медикаментозную терапию, применение сухих углекислых ванн и последующий прием алиментарных алкил-глицеринов, способствует сохранению достигнутых лечебных эффектов в течение 12 месяцев.

Диссертационное исследование имеет высокую практическую значимость для разработки персонифицированного подхода к восстановительному лечению больных БА в сочетании с ожирением. Разработаны 2 медицинские технологии «Применение сухих углекислых ванн в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой и ожирением», «Применение сухих углекислых ванн и природных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением».

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 127 страницах и написана в традиционном плане: введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование иллюстрируется 8 рисунками и 18 таблицами. Список литературы

представлен 179 источниками, из них 94 – работы иностранных авторов. Таким образом, автор демонстрирует знание современного состояния исследуемого вопроса.

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования. Определена цель исследования, поставлены задачи, которые полностью соответствуют теме научной работы. Сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о внедрение результатов в практику, степени достоверности и апробации результатов исследования, публикациях, личном вкладе автора, легитимности исследования, сведения о структуре и объёме диссертации.

В главе обзор литературы выделяются 4 части, в которых раскрываются современные взгляды на патогенез БА и ожирения, сделан акцент на механизмах системного воспалительного ответа и значении липидных медиаторов в регуляции системного воспаления. Представлены современные подходы к лечению БА в сочетании с ожирением, в том числе - актуальные вопросы немедикаментозной терапии. Обзор написан критически и логически обосновывает актуальность выполнения диссертационной работы.

Во второй главе диссертации дается детальная характеристика объектов и используемых автором методов исследования, четко обозначены критерии включения и исключения пациентов в исследование. Применены общеклинические, функциональные и лабораторные методы исследования. Следует отметить, что представленная работа выполнена с помощью современных методик, обеспечивающих исследование патофизиологических механизмов. Иммунологические методы позволили выявить широкий перечень про- и противовоспалительных цитокинов, оценить уровень экспрессии широкого спектра поверхностных маркеров на иммуннокомпетентных клетках. Заслуживает внимание хроматографическое исследование липидов лейкоцитов периферической крови. Достаточно подробно представлен комплекс восстановительного лечения пациентов с БА в сочетании с ожирением (базисная медикаментозная терапия, сухие углекислые ванны, природные алкил-глицерины морского происхождения). Используемые автором в диссертации статистические методы исследования адекватны и свидетельствуют о высокой достоверности полученных автором результатов.

Третья глава посвящена клинико-функциональной и иммуно-метаболической характеристикам системного воспаления у пациентов БА в сочетании с ожирением. Автор четко показал, что у пациентов с легкой БА и ожирением, контроль над заболеванием ниже в сравнении с больными астмой, имеющих нормальную массу тела, также наблюдаются нарушения клеточного звена иммунитета, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов. Интересные

данные получены при изучении содержания в крови ПНЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой) и провоспалительных медиаторов (лейкотриена В4, тромбоксана В2, плазмалогенов). Проведенные исследования показали, что у больных легкой БА в сочетании с ожирением наблюдается перераспределение состава липидных медиаторов: снижение доли докозагексаеновой, эйкозапентаеновой и повышение арахидоновой кислоты, их соотношения, дефицит плазмалогенов, лейкотриена В4, тромбоксана В2. Представленные в работе данные свидетельствуют, что БА в сочетании с ожирением сопровождается активацией синтеза липидных медиаторов, обладающих провоспалительными и бронхоконстрикторными эффектми и способных провоцировать развитие хронического воспаления в органах дыхания, тем самым усиливая их дисфункцию. Полученные данные позволили автору обосновать фенотипически ориентированный подход восстановительного лечения больных легкой астмой в сочетании с ожирением.

Четвертая глава диссертации также содержит результаты собственных исследований и посвящена роли СУВ и алиментарных алкин-глицеринов морских гидробионтов в восстановительном лечении больных БА в сочетании с ожирением. Установлено усиление противовоспалительной активности клеточного звена иммунитета, устранен исходный дисбаланс цитокинов, стабилизировался баланс адипокинов.

Установлена положительная динамика липидных медиаторов воспаления: повысилась доля эйкозапентоеновой кислоты, как следствие снизились соотношение арахидоновой/ эйкозапентоеновой кислот, содержание лейкотриена В4 и тромбоксана В2. В тоже время после курса СУВ не достигнуто должной коррекции дефицита плазмалогенов, что может способствовать поддержанию системной воспалительной реакции. Это явилось основанием для применения алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов (эссенциального субстрата эндогенного синтеза данных липидов). Автор доказал, что алиментарные природные алкил-глицерины из морских гидробионтов, применяемые в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса СУВ, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот, повышая иммуно-метаболическую эффективность восстановительного лечения.

Обсуждение содержит краткое изложение основных положений и результатов диссертационной работы. Выводы диссертационной работы вытекают из представленных в диссертации данных, научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Уксуменко А.А. соответствует тексту диссертации и отражает основные положения выполненной автором научной работы.

Основные положения диссертационной работы неоднократно были представлены на научно-практических регионарных, всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов проводимого исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке научных публикаций по теме выполняемой работы, а также в оформлении текста диссертационного исследования.

Замечания и вопросы для дискуссии

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют. Недочеты в виде стилистических ошибок, повторение данных литературного обзора и опечаток в тексте не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

В порядке дискуссии разрешите уточнить ряд положений:

1) Изучалось ли влияние предложенного комплекса восстановительного лечения на висцеральное ожирение непосредственно после его завершения и через 12 месяцев?
2) Проводилось ли исследование толерантности к физической нагрузки у пациентов после комплекса восстановительного лечения?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационном исследовании Уксуменко А.А. сведения могут быть использованы для персонифицированного подхода к восстановительному лечению больных БА в сочетании с ожирением.

Заключение

Диссертационая работа Уксуменко А.А. «Применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением» по своей методологии, научному уровню, теоретической и практической значимости результатов является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема – повышение контроля над бронхиальной астмой в сочетании с вицеральным ожирением путем разработки фенотип-ориентированной технологии, что имеет важное значение для восстановительного лечения и медицинской реабилитации.

По актуальности проблемы, объему проведенных исследований, новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Уксуменко А.А. «Применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакциях Постановления Правительства РФ), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Официальный оппонент:
Заведующая научно-исследовательским отделом
пульмонологии Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Республики Крым
«Академический научно-исследовательский институт
физических методов лечения, медицинской климатологии
и реабилитации имени И.М. Сеченова»
доктор медицинских наук Дудченко Лейла Шамилевна

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015), необходимых для работы диссертационного совета.

(подпись)
30.10.2023

Подпись доктора медицинских наук Дудченко Л.Ш. заверяю:
Ученый секретарь Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Республики Крым
«Академический научно-исследовательский институт
физических методов лечения, медицинской климатологии
и реабилитации имени И.М. Сеченова»
доцент, кандидат медицинских наук Пьянков Александр Федорович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова»
Адрес: 298603 Российская Федерация, г. Ялта, улица Мухина, 10/3
телефон: +7 (978) 976 44 99; e-mail: niisechenova@mail.ru