ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии Яшкова Александра Владимировича 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

Актуальной проблемой современной медицины является патология бронхолегочной системы, в том числе бронхиальная астма. В структуре бронхиальной астмы легкое течение составляет в среднем 50-75%. Фенотипическая гетерогенность бронхиальной астмы и хроническое воспаление влияют на течение и контроль над заболеванием, в связи с чем активно изучается проблема адресной фенотип-специфической терапии.

Бронхиальная астма, ассоциированная ожирением, относится к тяжелым и быстро прогрессирующим фенотипам астмы, что диктует необходимость повышения контроля над заболеванием на ранних стадиях – при легкой бронхиальной астме и ожирении 1-2 степени. Исследование патогенеза формирования фенотипа бронхиальной астмы и ожирения позволит разработать персонифицированные подходы восстановительного лечения.

Поэтому, цель работы и её содержание, в котором рассматривается разработка и патогенетическое обоснование комбинированного применения сухих углекислых ванн и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением весьма актуальны.

Научная новизна работы

Соискателем впервые установлены иммуно-метаболические особенности, характер иммунного воспаления при легкой бронхиальной астме в сочетании с ожирением 1-2 степени на основании изучения содержания полиненасыщенных жирных кислот и их провоспалительных метаболитов (эйкозаноидов, плазмалогенов). Впервые показано, что у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением, наблюдается модификация состава полиненасыщенных жирных кислот (доля арахидоновой кислоты увеличивается, доля эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты уменьшается), увеличивается содержание провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриена В4, тромбоксана В2, при этом снижается уровень плазмалогенов.

Автором показано, что курсовое применение сухих углекислых ванн повышает клиническую эффективность восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением, которая проявляется в снижении потребности в препаратах неотложной помощи, улучшении показателей бронхиальной проходимости, повышении степени контроля астмы. Впервые доказано позитивное влияние сухих углекислых ванн на метаболическую активность жировой ткани, выраженное снижением уровня лептина, повышением адипонектина. Доказано иммунокорригирующее действие курсового применения сухих углекислых ванн. Установлено снижение уровня субпопуляций клеток CD3+, CD4+, CD19+, увеличение CD8+, CD16+, содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-17А на фоне повышения экспрессии интерлейкина-10 и интерферона-γ.

Доказано, что на фоне применения сухих углекислых ванн повышается относительное содержание эйкозапентаеновой кислоты и докозогексаеновой кислоты, уменьшается доля арахидоновой кислоты, снижается уровень ее провоспалительных метаболитов – лейкотриена В4 и тромбоксана В2. В тоже время курсовое применение сухих углекислых ванн не оказывает влияния на уровень плазмалогенов, дефицитных у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением.

Впервые получены данные о том, что алиментарные алкил-глицерины из морских гидробионтов, применяемые в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса сухих углекислых ванн на фоне медикаментозной терапии, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание докозагексаеновой кислоты и

эйкозапентаеновой кислоты, 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.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость работы несомненна, поскольку полученные новые знания о характере воспалительной реакции, нарушениях синтеза липидных медиаторов обосновывают фенотипически ориентированный подход восстановительного лечения при легкой бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением.

Расширены теоретические представления об иммунокорригирующем и метаболическом действии сухих углекислых ванн при бронхиальной астме и ожирении. Обоснована целесообразность коррекции медиаторов липидной природы у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением, с использованием природных алкил-глицеринов морских гидробионтов. Установлено, что включение биологически активной добавки к пище, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в комплекс восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением улучшает баланс плазмалогенов, повышает иммуно-метаболические эффекты и уровень контроля над астмой в течение 12 месяцев. Для практического здравоохранения разработаны две медицинские технологии восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением на амбулаторном этапе, в Государственном реестре зарегистрировано две электронные базы данных.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается критическим анализом современной отечественной и зарубежной научной литературы (179 источников информации, из которых 85 отечественных и 94 иностранных публикаций); достаточным клиническим материалом (обследовано всего 165 человек, 135 пациентов с бронхиальной астмой, из которых 55 человек с нормальной массой тела и 80 человек с ожирением);

соблюдением принципов доказательной медицины (рандомизация, группа контроля, критерии включения, невключения); использованием клинических, лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования; современных компьютерных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованны и вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам научного исследования. Выводы и практические рекомендации научного исследования соответствуют полученным результатам, имеют важное научно-практическое значение для практической медицины. Результаты исследования доложены и одобрены на научных конференциях различного уровня, в том числе с международным участием.

Личный вклад автора в получении изложенных результатов

Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Осуществлялся отбор пациентов, формирование клинических групп и наблюдение в динамике. Полученные в ходе исследования данные заносились в базу данных, статистически обрабатывались. Результаты интерпретированы, представлены на конференциях, внедрены в клиническую практику, учебный процесс. По всем разделам проведенной работы объем клинического материала, репрезентативность групп достаточны для получения статистически значимых результатов. Оценка эффективности применения предложенных автором методик основана на четких общепринятых критериях, подробно описанных в диссертации. Методы статистической обработки выбраны с учетом задач и специфики исследования и представляются корректными.

Сведения о внедрении и предложении, о дальнейшем использовании полученных результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской Академии наук», стационара дневного пребывания Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» - НИИ Медицинской климатологии и восстановительного лечения.

Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Содержание диссертации Уксуменко Анны Анатольевны «Применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением» соответствует п. 2 паспорта специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Содержание работы

Диссертационная работа написана научным языком, имеет классическую структуру и изложена на 127 страницах, включая список литературы из 179 источников, треть из которых датированы последним десятилетием.

Главы диссертации связаны между собой и последовательно раскрывают поставленные задачи. Во введении автор дает обоснование актуальности темы, определяет цель, задачи исследования, характеризует научную новизну и практическую значимость проделанной работы, перечисляет положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы изложены этиопатогенетические и клинические аспекты бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, выделена роль реабилитационного потенциала в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. Представлены современные подходы к лечению бронхиальной астмы в сочетании с ожирением, в том числе - актуальные вопросы немедикаментозной терапии бронхиальной астмой в сочетании с ожирением.

Во второй главе представлены материалы, методы и основные направления работы. Дана характеристика клинических групп, описаны методы исследования. Достаточно подробно описан базовый комплекс восстановительного лечения пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением (медикаменты, сухие углекислые ванны, природные алкил-глицерины морского происхождения).

В третьей главе представлены данные, убедительно свидетельствующие, что у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, контроль над заболеванием ниже в сравнении с больными астмой, имеющих нормальную массу тела. Характерными для пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением, явились нарушения клеточного звена иммунитета, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов. Интересные данные получены при изучении содержания в крови полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, эйкозапентаеновой,

докозагексаеновой) и провоспалительных медиаторов (лейкотриена В4, тромбоксана В2, плазмалогенов). Доказано, что у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением наблюдается перераспределение состава липидных медиаторов: снижение доли докозагексаеновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, повышение арахидоновой кислоты, соотношения 20:4n6/20:5n3, дефицит плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0, лейкотриена В4, тромбоксана В2). Представленные в работе данные свидетельствуют, что бронхиальная астма в сочетании с висцеральным ожирением сопровождается активацией синтеза липидных медиаторов, обладающих провоспалительными и бронхоконстрикторными эффектми и способных провоцировать развитие хронического воспаления в легочной ткани, тем самым усиливая дисфункцию органов дыхания. Полученные данные позволили автору обосновать фенотипически ориентированный подход восстановительного лечения больных легкой астмой в сочетании с ожирением.

В четвертой главе представлен анализ данных, свидетельствующих о положительном влиянии сухих углекислых ванн на клинико-функциональные, иммунометаболические показатели больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. Отмечено усиление противовоспалительной активности клеточного звена иммунитета, устранен исходный дисбаланс цитокинов, стабилизировался баланс адипокинов. Наблюдалась положительная динамика липидных медиаторов воспаления: повысилось доля эйкозапентоеновой кислоты, как следствие снизились соотношение 20:4n6/20:5n3, содержание лейкотриена В4 и тромбоксана В2. В тоже время после курса сухих углекислых ванн не достигнуто должной коррекции дефицита плазмалогенов, что может способствовать усилению 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 сухих углекислых ванн на фоне медикаментозной терапии, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание докозагексаеновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты, повышая иммуно-метаболическую эффективность восстановительного лечения.

Обсуждение содержит краткое изложение основных положений и результатов диссертационной работы. Выводы диссертации четко сформулированы и обоснованы результатами и анализом проведенного исследования. Рекомендации также логично следуют из полученных результатов. Они позволяют реализовать в практике лечебно-

профилактических учреждений предложенный новый метод восстановительного лечения с применением сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. Внедрение результатов диссертационного исследования в практику выполнено достаточно.

Полнота опубликования основных результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 6 статей в научных специализированных изданиях, рекомендованных ВАК РФ; 12 тезисов докладов в материалах съездов, конгрессов и конференций. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных. Для практического здравоохранения разработаны 2 медицинские технологии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания и пожелания

Работа написана хорошим профессиональным языком. Материал носит конкретный характер, легко читается. Диссертант учел предыдущие замечания по работе и внесла соответствующие исправления в текст работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии разрешите уточнить ряд положений:

1) Чем обосновано количество и длительность процедур сухих углекислых ванн на курс восстановительного лечения для данной группы пациентов?
2) Насколько важна последовательность применения СУВ и алиментарных алкил-глицеринов при проведении курса восстановительного лечения?

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 задача –

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. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с измененияmи 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.

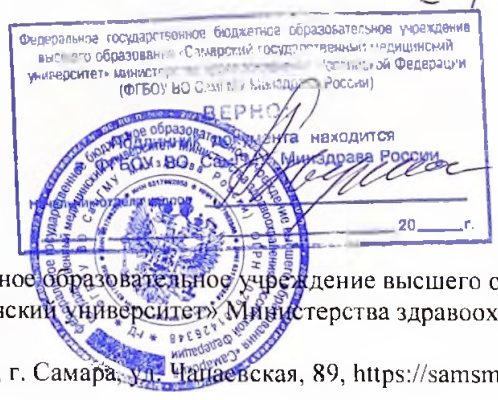
Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.03.11 - Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия), профессор
Яшков Александр Владимирович

Согласен 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.

«30» 10. 2023 г.
(подпись)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Яшкова А. В. заверяю



Контакты:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, https://samsmu.ru/; тел.: +7 (846) 374-10-03