

**Научно-исследовательский институт  
терапии и профилактической медицины  
- филиал Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук»  
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)**

Юр. адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10  
Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1  
ИНН 5408100138 КПП 540543001 ОГРН 1025403657410  
Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16  
e-mail: office@iimed.ru http://www.iimed.ru

от 20.06.2017 № 02-10-2/276

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Академик РАН, д.м.н. проф. Воевода М.И.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» на диссертационную работу Каневой Анастасии Михайловны на тему «Физиологическая информативность интегральных индексов липидного обмена у человека», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

### Актуальность темы выполненной работы

Работа Каневой А.М. направлена на решение одной из фундаментальных медико-биологических проблем – поиск информативных биомаркеров для определения рисков и ранней диагностики социально значимых заболеваний. К заболеваниям, имеющим статус социально-значимых, относятся и сердечно-сосудистые заболевания, которые тесно ассоциированы с наличием атеросклероза, возникающим вследствие нарушений липидного обмена. Поэтому своевременная и правильная диагностика нарушений липидного обмена является обязательным условием рациональной профилактики и терапии атеросклероза.

Используемые в настоящее время в клинической практике методы количественной оценки основных показателей липидного обмена не всегда корректно отражают атерогенный потенциал крови. В основе нарушений липидного обмена лежат не только

количественные, но и качественные изменения липидного состава плазмы крови. И в этом случае, расчетные показатели и интегральные индексы липидного обмена, обеспечивающие более углубленную и комплексную оценку липидного профиля крови, оказываются более информативными по сравнению с отдельными показателями. Однако использование интегральных индексов для оценки состояния липидного обмена на практике еще не нашло должного применения, что связано, в первую очередь, с недостаточностью изученности этого вопроса.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Каневой А.М. является актуальной и своевременной. В своем исследовании автор убедительно показал, что интегральные индексы способны выявлять скрытые нарушения липидного обмена даже при нормальном уровне липидов в крови. Изучение характера отклонения индексов от референсных значений и сравнительный анализ функциональной взаимосвязи их с другими показателями липидного обмена позволили выявить причину и механизм ранних метаболических перестроек атерогенной направленности у здоровых лиц с нормолипидемией. В ходе работы также получена информация, носящая рекомендательный характер по использованию некоторых индексов для характеристики липидного профиля крови.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей наук.**

Диссертационная работа Каневой А.М. выполнена в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН на 2015-2017 годы – Проект 15-3-4-19 «Функциональное значение аполипопротеинов в липидном обмене у человека на Севере» (№ ГР АААА-А15-115112610092-7, 2015-2017 гг.).

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые у здоровых людей с нормолипидемией были изучены интегральные индексы липидного обмена, их вариабельность и взаимосвязь с другими показателями. Определен верхний порог референсного диапазона для комплексного показателя липидного обмена – атерогенного индекса (АТН index). Установлены причины отклонения индексов липидного обмена от референсных значений. Впервые выявлено влияние общей концентрации аполипопротеина-Е в плазме крови на содержание апобелка в липопротеинах. Выявлена



прогностическая значимость индексов липидного обмена в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость диссертационного исследования Каневой А.М. определяется вкладом в развитие липидологии и расширяет современное представление о метаболизме липопротеинов. Данные, полученные с помощью комплексной углубленной оценки липидного состава крови на достаточном числе лиц, вносят значительный вклад в понимание механизма повышения атерогенности липидного профиля при нормолипидемии. Установлено, что ослабление регулирующего эффекта аполипопротеина-Е на метаболизм триглицерид-богатых липопротеинов при низком его содержании в плазме крови усугубляется неравномерным распределением апобелка между липопротеинами. Результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина» (акт внедрения от 12.05.2017).

Практическое значение работы заключается в том, что полученные сведения могут служить основой для разработки принципов и критериев клинической оценки и прогнозирования рисков повышения атерогенности липидного профиля крови. Результаты исследования внедрены в клиническую практику лечебно-профилактического объединения ОАО «Монди Сыктывкарский ЛПК» (акт внедрения от 15.05.2017).

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Достоверность полученных Каневой А.М. научных результатов обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, четким определением цели и задач исследования, применением адекватных биохимических методов и корректного статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Содержание диссертации полностью отражено в 23 научных публикациях, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 5 статей в иностранных журналах из списка Web of Science.

## Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 169 страницах, содержит 17 рисунков и 17 таблиц. Библиографический список включает 385 источников: 60 отечественных и 325 зарубежных. Диссертация оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК. Автореферат написан хорошо и полностью отражает основные положения диссертации.

Во введении определена актуальность исследования, сформулированы его цель и задачи, отмечена научная новизна и научно-практическая значимость исследовательской работы, представлены положения, выносимые на защиту.

Первая глава работы посвящена обзору литературы по рассматриваемой проблеме и состоит из шести разделов, в которых рассматриваются общие вопросы биохимии липидов и липопротеинов в крови человека, структура и функции аполипопротеинов, метаболизм липопротеинов, нарушения липидного обмена и их клинические проявления. Подробно охарактеризованы основные индексы липидного обмена.

Во второй главе автор приводит описание объектов и методов исследования. Для выполнения поставленных задач использовались современные биохимические методы и адекватные методы статистического анализа данных с применением соответствующего программного обеспечения.

В третьей главе представлены результаты исследования. Показано, что индексы липидного обмена имеют высокое диагностическое значение и обеспечивают более углубленную оценку состояния липидного обмена. В работе продемонстрировано, что у обследованных людей, несмотря на нормолипидемию, отмечаются отклонения от нормы по некоторым индексам липидного обмена. При этом показано, что наблюдаемое повышение атерогенности липидного профиля крови у обследованных лиц ассоциировано с низким содержанием аполипопротеина-Е, играющего важную роль в метаболизме липопротеинов. Кроме того выявлено, что аполипопротеин-Е, регулируя время нахождения в крови триглицерид-богатых липопротеинов, оказывает влияние на размер частиц липопротеинов низкой плотности. Автором впервые установлен диапазон варьирования для атерогенного индекса (АТН index), являющегося мало изученным комплексным индексом липидного обмена. Проведенный сравнительный анализ индексов, ассоциированных с увеличением риска атеросклероза при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, позволил определить особенности количественных и качественных изменений атерогенной направленности липидного профиля крови при

разных формах гиперлипидемии. Для изучения прогностической значимости показателей липидного обмена была выбрана группа пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухостью. Полученные автором результаты показали, что нарушение слуховой функции у пациентов с сенсоневральной тугоухостью сопряжено с повышением атерогенности липидного профиля.

Четвертая глава диссертации содержит обсуждение полученных результатов и сопоставление собственных данных с имеющимися в литературе.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют целям и задачам и корректно отражают основные результаты проведенного исследования. На основании данных полученных в работе автором представлены 11 выводов и 2 практические рекомендации.

#### **Замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования.**

1. В исследование были включены мужчины. В группе практически здоровых мужчин смущают цифры общего ХС крови 7,57 ммоль/л. С таким уровнем общего ХС крови мужчины практически здоровыми вряд ли могут быть. Не указано – где включались в исследование эти мужчины, откуда они?
2. Группа с сенсоневральной тугоухостью – в ней были не мужчины, а пациенты. Не указано, были ли это только мужчины или были также и женщины с этим заболеванием.
3. В работе липидные показатели оцениваются по критериям NCEP (2002) и ВНОК (2009). Публикации материалов работы начались в 2009 году и заканчиваются 2017 годом. Защита работы будет также в 2017 году. За последние 7 лет, согласно современным рекомендациям и Европейского общества по атеросклерозу и Европейского общества кардиологов и ВНОК (2012) – цифры нормальных (целевых) значений уровней общего ХС и ЛНП-ХС изменились (<5 ммоль/л и <3 ммоль/л, соответственно). Анализ липидных показателей правильнее было бы сделать по современным критериям.
4. Не указано, принимали ли все лица, включенные в исследование, липидснижающие препараты (не только статины), иначе это может значительно влиять на результаты работы.
5. Результаты докторской диссертационной работы практически не докладывались и не обсуждались на центральных российских форумах, на конгрессах Национального общества по атеросклерозу (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург и др.).



6. В списке использованной литературы российских источников – 60, причем 9 из них – работы автора. 51 публикация в РФ по проблеме липидного обмена в списке литературы – недостаточно, совершенно не охватывает огромное число публикаций в РФ по этой проблеме.

Высказанные замечания в целом не снижают общего положительного впечатления о диссертационной работе, которая является законченным самостоятельным исследованием, решающим актуальные проблемы физиологии и клинической липидологии, обладающим научной новизной, имеющим высокое научно-практическое значение.

### Заключение

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, степени достоверности результатов исследования, теоретической и практической значимости полученных данных представленная работа «Физиологическая информативность интегральных индексов липидного обмена у человека» соответствует критериям, указанным в разделе II Постановления о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а соискатель Канева Анастасия Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Отзыв на диссертацию составлен Рагино Юлией Игоревной, членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором, зам. руководителя по научной работе, зав. лабораторией. Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 6 от 20 июня 2017 года).

Заместитель руководителя по научной работе,  
заведующая лабораторией клинических биохимических  
и гормональных исследований терапевтических заболеваний  
«НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН»

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Тел. (383) 373-10-68, e-mail: ragino@mail.ru

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

УДОСТОВЕРЯЮ СПЕЦИАЛИСТ ПО  
КАДРАМ ПРИЙДАК М.В.



Рагино Юлия Игоревна

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

В диссертационный совет Д 004.017.02 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская,50).

В аттестационное дело

Каневой Анастасии Михайловны

Полное название ведущей организации	Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» («НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН»)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя организации	Воевода Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание заместителя руководителя организации	Рагино Юлия Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая Лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Рагино Юлия Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая Лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

#### Адрес ведущей организации

индекс	630089
область	Новосибирская
город	Новосибирск
улица	Улица Б. Богаткова
дом	175/1
телефон	373-09-81
e-mail	<a href="mailto:office@iimed.ru">office@iimed.ru</a>
Web-сайт	<a href="http://www.iimed.ru">http://www.iimed.ru</a>



**Список основных публикаций сотрудников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет**

1. Рагино Ю.И., Кривчун А.С., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Садовский Е.В., Воевода М.И. Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска. // Российский кардиологический журнал, 2013; № 6(104): 43-48.
2. Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В. Атерогенные окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности. Популяционные данные. // Атеросклероз, 2014; Т. 10, № 2: 15-23.
3. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Воевода М.И. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях. // Атеросклероз и дислипидемии, 2014; № 4 (17): 20-25.
4. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашев И.С., Кургузов А.В., Волков А.М., Каменская О.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. // Атеросклероз и дислипидемии, 2015; № 1: 24-30.
5. Рагино Ю.И., Тимошенко Н.А., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом. // Российский кардиологический журнал, 2015; № 4: 68-72.
6. Маздорова Е.В., Николаев К.Ю., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Оценка значимости липидного маркера липопротеина (а) в диагностике больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 2015; Т. 55, № 8: 49.
7. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Кургузов А.В., Каменская О.В., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. Воспалительные биомаркеры коронарного атеросклероза. // Молекулярная медицина, 2015; № 5: 62-64.
8. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Макаренкова К.В., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Рагино Ю.И. Каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии. // Атеросклероз, 2015; Т. 11, № 4: 5-10.
9. Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Рагино Ю.И., Бондарева З.Г., Николаев К.Ю., Максимов В.Н., Пустоветова М.Г. Показатели липидного обмена у женщин с ишемической болезнью сердца различного возраста в свете уровня половых гормонов. // Атеросклероз, 2015; Т. 11, № 4: 37-43.
10. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В., Стахнева Е.М., Воевода М.И. Уровни в крови пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при гипер- и гипохолестеринемии. // Атеросклероз и дислипидемии, 2015; № 4(21): 15-19.
11. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М., Кургузов А.В., Каменская О.В., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. Связь гормонов жировой ткани с липидным и углеводным обменом у мужчин с коронарным атеросклерозом. // Атеросклероз и дислипидемии, 2015; № 4(21): 46-53.
12. Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Каменская О.В., Рагино Ю.И. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом. // Российский кардиологический журнал, 2016; № 2 (130): 60-64.
13. Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К. Связь окислительных показателей липопротеинов низкой плотности с возрастом в мужской



популяции Новосибирска. // Российский кардиологический журнал, 2016; 6 (134): 41-44.

14. Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Стахнева Е.М., Астраков С.В., Воевода М.И. Концентрация пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и ее ассоциация с неблагоприятным отдаленным прогнозом. // Сибирский медицинский журнал, 2016; Т. 31, № 2: 120-124.
15. Рагино Ю. И., Воевода М. И., Малютина С. К., Гафаров В. В., Шишкин С. В., Богатырев С. Н., Щербакова Л. В., Полонская Я. В. Связь атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с неблагоприятным отдаленным прогнозом в мужской популяции. // Российский кардиологический журнал, 2016; № 12(140): 45-48.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками

Руководитель «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН»  
д.м.н., профессор, академик РАН



  
М.И. Воевода

**Научно-исследовательский институт  
терапии и профилактической медицины  
- филиал Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук»  
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)**

Юр.адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10  
Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1  
ИНН 5408100138 КПП 540543001 ОГРН 1025403657410  
Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16  
e-mail: office@iimed.ru http://www.iimed.ru

от 19.06.2017 № 02-10/275

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**СОГЛАСИЕ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского Отделения Российской Академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) не возражает выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Каневой Анастасии Михайловны: «Физиологическая информативность интегральных индексов липидного обмена у человека», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.**

Подготовка отзыва будет осуществляться в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, на заседании которой будет обсужден и одобрен отзыв.

По теме рассматриваемой диссертации сотрудник, подписавший отзыв: Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующая Лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний и коллектив НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН имеют публикации за последние пять лет в журналах из списка ВАК.

Руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН,  
Академик РАН

Воевода М.И.

19.06.2017 г.

