

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента д.м.н., профессора Денисенко А.Д.

на диссертацию

**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 исследования**

Целью диссертационной работы А. М. Каневой является оценка информативности интегральных липидных индексов для определения атерогенности липопротеинового спектра крови человека.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнений по нескольким причинам.

Во-первых, несмотря на очевидные успехи, достигнутые в последние десятилетия в изучении патогенеза атеросклероза и его терапии, это заболевание остается одной из самых распространенных и самых тяжелых патологий. И, поэтому, любая попытка улучшить способы ранней диагностики и/или оценки риска развития атеросклероза является, безусловно важной и актуальной.

Кроме того, в настоящее время оценка атерогенности липидных компонентов плазмы требует совершенствования. Со времени классических опытов Н.Н. Аничкова накоплено огромное количество данных, свидетельствующих о высокой атерогенности липопротеинов низкой плотности и определение их содержания в крови является наиболее важным для оценки риска развития атеросклероза. Однако, во многих случаях этот показатель не позволяет адекватно оценить риск развития заболевания и его осложнений. Это заставляет исследователей заниматься поиском более

информативных или дополнительных, уточняющих индексов для характеристики атерогенного потенциала плазменных липопротеинов.

И, наконец, данное исследование находится в полном соответствии с национальной программой борьбы с социально значимыми заболеваниями и Комплексной программы фундаментальных исследований УрОРАН на 2015-2017 г.

### **Научная новизна полученных результатов**

Одним из важнейших фактов, впервые обнаруженном в работе А. М. Каневой, является выявление корреляции между нарушением слуховой функции у пациентов с сенсоневральной тугоухостью с одной стороны и изменением уровней аполипопротеинов А-I и В и их соотношения, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index), с другой стороны.

Не менее важным для уточнения наших представлений о механизмах метаболизма липопротеинов является выявление зависимости распределения аполипопротеина Е между отдельными классами липопротеинов от общей концентрации этого апопротеина в плазме крови. Установлено также, что при снижении содержания аполипопротеина Е в плазме отношение концентрации аполипопротеина В к аполипопротеину А-I повышается, а отношение содержания холестерина к апопротеину В в липопротеинах низкой плотности снижается.

Кроме того, определены диапазоны варьирования ряда расчетных величин, характеризующих липопротеиновый профиль у здоровых мужчин, в частности соотношений аполипопротеинов В и А-I, холестерина и апопротеина В в липопротеинах низкой плотности, а также атерогенного индекса (ATH index).

Уже этот, далеко не полный перечень новых и важных фактов, полученных в ходе выполнения рецензируемой диссертационной работы убедительно свидетельствует о новизне и высокой научно-практической значимости исследования.

## **Достоверность результатов и обоснованность выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов обеспечивается, прежде всего, использованием современных и адекватных поставленным задачам биохимических и статистических методов исследования. Исследование четко спланировано, сформированные группы пациентов достаточны по численности, чтобы результаты не вызывали сомнения (всего в исследование включено 309 пациентов).

Материалы исследования неоднократно представлялись на отечественных научных форумах. По материалам диссертации опубликована 23 печатных работ в отечественной и в зарубежной печати, включая 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, и 5 статей в иностранных журналах, входящих в наукометрическую базу Web of Science.

Большинство выводов и основных положений диссертации вытекают из полученных данных и хорошо аргументированы.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Практическую значимость работы А. М. Каневой трудно переоценить. Прежде всего, это касается сделанных автором конкретных практических рекомендаций. Основываясь на полученных в диссертационном исследовании данных, автор рекомендует использовать в лечебно-профилактических учреждениях высокоинформативные липидные и апополипротеиновые интегральные индексы для раннего выявления начальных этапов потенциально атерогенных нарушений липидного обмена. Эти же индексы рекомендуется использовать и у пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости для выявления скрытых нарушений в метаболизме липидов.

Полученные в диссертации А. М. Каневой данные уже используются в учебном процессе при чтении курса лекций по биохимии на кафедре биохимии и медицины катастроф медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина» (акт внедрения от 12.05.2017) и внедрены в клиническую практику лечебно-профилактического объединения ОАО «Монди Сыктывкарский ЛПК» (акт внедрения от 15.05.2017). Кроме того, результаты исследования целесообразно использовать в работе всех кардиологических клиник, где проводится лечение атеросклероза и его осложнений.

### **Содержание работы**

Диссертация написана в традиционном стиле и включает в себя такие разделы как введение, обзор литературы (6 глав), материалы и методы (3 главы), 8 глав собственных результатов исследования, обсуждение полученных результатов (5 глав), выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Работа изложена на 169 стр., содержит 17 таблиц и 17 рисунков. Библиографический список использованной литературы содержит 60 отечественных и 325 зарубежных источников.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности проводимого исследования, а также такие подразделы, как «Степень ее разработанности», «Цель исследования», «Задачи исследования», «Научная новизна исследования», «Теоретическая и практическая значимость исследования», «Методология и методы исследования», «Положения, выносимые на защиту», Внедрение. «Степень достоверности и апробация работы» «Личное участие автора в получении результатов». «Легитимность исследования», «Структура и объем диссертации».

В разделе «Обзор литературы» приведены сведения о липидах и липопротеинах и аполипопротеинах плазмы крови человека, причем особое внимание уделено аполипопротеину Е. Рассматриваются вопросы метаболических взаимоотношений между липопротеинами в плазме крови

человека и нарушений липидного обмена (хотя и весьма поверхностно). Довольно подробно приведены сведения об используемых липидных индексах, их информативности и клиническом значении.

Автором продемонстрировано хорошее знание литературы по данной проблематике, приводятся как ставшие уже классическими работы, так и последние достижения в данной области. Однако, автор довольно часто приводит сведения по различным обсуждаемым вопросам не из оригинальных источников, а из различных, обзоров, книг и даже учебников. Это зачастую приводит к различным неточностям. Так, например, на странице 25 утверждается, что «...апоА (апоА-I и апоА-II), формируют мицеллярную структуру липопротеинов. Особенностью таких аполипопротеинов является то, что они не покидают липопротеиновую частицу, в формировании которой участвуют». Это утверждение абсолютно не верно, что подтверждает и сам автор на странице 39, где указывается что «Излишки полярных компонентов, в том числе апоА, уходят с поверхности частиц (*хиломикронов и их ремнантов*), образуя самостоятельные структуры везикулярной или дискоидальной формы». Не соответствуют действительности также и утверждения, что происходит перенос эфиров холестерина с ЛПОНП и ЛПНП на ЛПВП (стр. 39) и что «ЛПВП связываются с рецепторами печени и разрушаются» (стр. 39).

В разделе «Материалы и методы» представлено подробное описание всех использованных в работе лабораторных методов, а также методов статистического анализа. Приводятся также сведения об обследованных пациентах.

В восьми главах раздела «Результаты исследования» автор последовательно излагает полученные данные. Приводится общая характеристика обследованных лиц, сведения о показателях липидного обмена у мужчин с нормолипидемией, о взаимосвязи содержания аполипопротеина-Е и соотношения аполипопротеинов-В и А-I, об отношении холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, о

диапазоне варьирования значений атерогенного индекса (ATH index), о содержании аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности у обследованных лиц. Последняя глава раздела посвящена анализу состояния липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью.

В главе «Обсуждение результатов» представлена квинтэссенция работы, помогающая читателю сформировать окончательное представление о диссертации. В конце работы приведены 11 выводов и практические рекомендации.

К сожалению, формулировки выводов зачастую вызывают неприятие из-за большой доли предположительности. Так выводы 1 и 6, в которых утверждается, что «...пониженное содержание аполипопротеина-Е в плазме крови, приводящее к замедлению элиминации и накоплению в крови триглицерид-богатых липопротеинов» и «Аполипопротеин-Е, регулируя время нахождения в крови триглицерид-богатых липопротеинов, предопределяет размер частиц липопротеинов низкой плотности» не вытекают из полученных результатов, т.к. скорость элиминации триглицерид-богатых липопротеинов и размер липопротеинов низкой плотности в работе не определялась. Кроме того, вывод 5 сформулирован небрежно и излишне категорично: «Соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В (ХС-ЛПНП/апоВ) отражает заниженные размеры частиц липопротеинов низкой плотности. Значения соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В (ХС-ЛПНП/апоВ) ниже 1,2, указывающие на увеличение числа маленьких плотных частиц липопротеинов низкой плотности...». Первое предложение этого вывода сформулировано неточно. Кроме того, как указывалось выше, ни размеры липопротеинов низкой плотности, ни число мелких плотных липопротеинов этого класса в работе не изучалось.

И, наконец, утверждение что «Поддержание определенного уровня аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности имеет адаптивную

природу и обеспечивает сохранение оптимальных функциональных свойств данных липопротеинов» (вывод 11) не вытекает из полученных данных.

Кстати, формулировка положений, выносимых на защиту, значительно точнее и не вызывает принципиальных возражений.

Безусловно, эти весьма досадные и существенные небрежности и преувеличения снижают оценку работы, однако в целом полученные новые и важные факты, перечисленные выше, перевешивают допущенные огрехи и позволяют положительно оценить рецензируемую работу.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Большинство положений диссертации опубликовано в открытой печати.

В качестве дискуссии хотелось бы выяснить насколько полученные данные о влиянии концентрации аполипопротеина E в плазме на его распределение между различными классами липопротеинов справедливо для различных изоформ этого белка.

### **Заключение.**

Диссертация **Каневой Анастасии Михайловны** на тему: **«Физиологическая информативность интегральных индексов липидного обмена у человека»**, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы оптимизации оценки характера и выраженности нарушений липидного обмена, что позволят повысить индивидуализацию терапии. По актуальности, объему, новизне и степени достоверности полученных результатов, изложению и оформлению она соответствует требованиям раздела II «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор **Канева Анастасия Михайловна** заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заведующий отделом биохимии, доктор медицинских наук, профессор  
Александр Дорофеевич Денисенко

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12, тел.: +7(812)2344907, эл. почта: add@iem.sp.ru



А. Д. Денисенко



*Александр Дорофеевич Денисенко*  
*Валерий*  
*Александр Дорофеевич Денисенко*



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

## СОГЛАСИЕ

Я, Денисенко Александр Дорфеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Отделом биохимии ФГБНУ Института экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург) согласен выступить официальным оппонентом 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.

По теме рассматриваемой диссертации имею научные работы, опубликованные за последние пять лет в журналах из списка ВАК (заверенный список прилагается к отзыву на диссертацию).

Не являюсь государственным (муниципальным) служащим, членом ВАК, членом экспертных советов, членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите, соавтором соискателя ученой степени (научного руководителя, консультанта) по опубликованным работам по теме диссертации, работником (в том числе работающим по совместительству) организаций, где выполнялась диссертация или работает соискатель ученой степени, его научный руководитель или научный консультант, а также где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

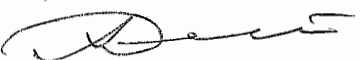
1. Я, как субъект персональных данных, согласен на их обработку.


2. Оператор обработки персональных данных: Высшая аттестационная комиссия при Министерстве образования и науки Российской Федерации, Департамент аттестации научных и научно-педагогических работников Министерства образования и науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), уничтожение персональных данных).

3. Цель обработки персональных данных: оппонирование диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 03.03.01 – физиология, биологические науки.

4. Перечень персональных данных оппонента: фамилия, имя, отчество, отзыв оппонента, комплект документов необходимый для предоставления отзыва, а также на получение денежной компенсации за проезд, проживание в гостинице, работу по оппонированию.

Дата 18 августа 2017г.



Денисенко А.Д.  
  
А.Д. Денисенко

Список работ официального оппонента Денисенко А.Д. за 2012-2016 гг.,  
близкие к теме, оппонируемой диссертации Каневой Анастасии Михайловны  
«Физиологическая информативность интегральных индексов липидного  
обмена у человека»,

1. Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Молекулярные формы адипонектина: сравнительная оценка взаимосвязи с параметрами углеводного и липидного обмена. // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 59. – № 4. – С. 457 – 466
2. Агеева Е.В., Фролова Ю.В. Никульчева Н.Г., Денисенко А.Д. Липолиз плазменных триглицеридов у пациентов с семейными формами дислипидемий. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2012, Т. 19, №2, С. 10-12.
3. Ларионова Е.Е., Денисенко А.Д. Влияние модифицированных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности на апоптоз макрофагов. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2012, Т. 19, №2, С. 16-19
4. Цикунов С.Г., Пятибрат Е.Д., Гордиенко А.В., Балахонов А.В., Ключева Н.Н., Пшеничная А.Г., Безнин Г.В., Денисенко А.Д. Особенности изменения спектра липидов в отдаленном периоде витального стресса в эксперименте на животных и у людей. Вестник Санкт-Петербургского университета, Серия 11 - Медицина, 2012, Выпуск 2, С-155-160
5. Денисенко А.Д., Бовтюшко П.В., Юсупов А.Н. Патогенез атеросклероза. В учебном пособии: «Патофизиология обмена веществ», СпецЛит, СПб, 2013, 143-164
6. Мирошникова В. В., Демина. Е.П., Майоров Н.В., Давыденко В.В., Курьянов П. С., Вавилов В.Н., Виноградов А. Г., Денисенко А. Д.,

- Шварцман А. Л. Особенности экспрессии гена транспортера ABCG1 в моноклеарных клетках периферической крови у пациентов с атеросклерозом. Цитология, 2014, Т. 56. № 3. С. 234-240.
7. Miroshnikova, V.V., Demina, E.P., Mayorov, N.V., Davidenko V.V., Kurjanov P.S., Vavilov V.N., Vinogradov A.G., Denisenko, A.D., Schwarzman, A.L. The expression of ABCG1 transporter gene in peripheral blood mononuclear cells of patients with atherosclerosis. Cell and Tissue Biology, 2014, 8, 4, 337-343
8. Назаров П.Г., Мальцева О.Н., Таянский Д.А., Агеева Е.В., Бородина Д.В., Денисенко А.Д. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов сыворотки крови *in vitro*. Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14. № 4. С. 59–64
9. Белик И. В., Иванцова А. А., Мамедова З. Э., Денисенко А. Д. Содержание антител к модифицированным липопротеинам низкой плотности и их комплексов в крови пациентов с различными проявлениями атеросклероза. Биомедицинская химия, 2016 том 62, вып. 4, с. 471-475.
10. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., Виноградова Т.В., Денисенко А.Д. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2016, т.14, №4, С. 32-41 DOI: 10.17816/RCF14432-41



**ДИПЛОМ  
ДОКТОРА НАУК**

ДТ № 010435

Москва

**Р е ш е н и е м  
Высшей аттестационной комиссии  
при Совете Министров СССР**

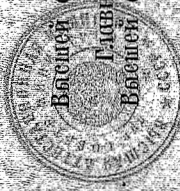
от 18 октября 1921 г. (протокол № 388/19)

*Денисенко Александр Александрович*  
ПРИСУЖДЕНА УЧЕБНАЯ СТЕПЕНЬ

**ДОКТОРА**

*медицинских наук*

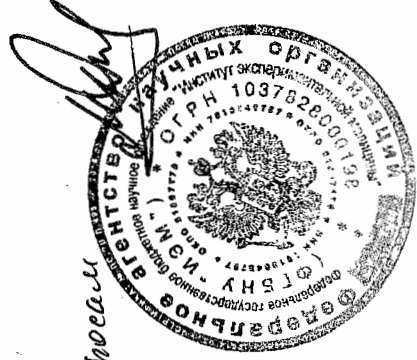
Председатель,  
Высшей аттестационной комиссии  
Главный ученый секретарь  
Высшей аттестационной комиссии



*Машкин*  
*Скусов*

**КОПИЯ ВЕРНА**

*Зам. директора по общим вопросам*



*М. Д. Дугур*

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ АМН СССР

На правах рукописи

ДЕНИСЕНКО  
Александр Дорифеевич

РОЛЬ АУТОИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛИПОПРОТЕИД-АНТИТЕЛО  
В ОБМЕНЕ ЛИПИДОВ И В АТЕРОГЕНЕЗЕ.

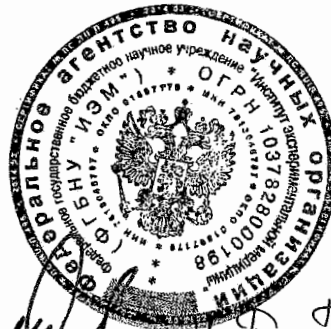
03.00.04 - биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Ленинград  
1991

КОПИЯ ВЕРНА

Зам. директора по  
научной работе



Д. Д. Д.