

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Проректор по научной и международной деятельности**  
**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова**  
**Минздрава России (Сеченовский Университет)**

**Кандидат медицинских наук**

\_\_\_\_\_ **Д.В. Бутнару**



\_\_\_\_\_ **2023 г**

## ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)** на диссертационную работу Мишиной Екатерины Евгеньевны на тему **«Чувствительность к инсулину у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)**

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Мишиной Е.Е. посвящена изучению чувствительности к инсулину у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и нарушениями углеводного обмена, а также поиску новых молекулярно-биологических мишеней для диагностики и лечения НАЖБП. Широкая распространенность НАЖБП и сахарного диабета 2 типа (СД2) определили необходимость глубокого изучения

патогенетических особенностей течения данных взаимосвязанных процессов. Инсулинорезистентность – основное патогенетическое звено, связывающее НАЖБП и СД2, которое представляет большой научный и клинический интерес. Целью данной работы являлось изучение вклада инсулинорезистентности в развитие и прогрессирование НАЖБП у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена и без. Определение инсулинорезистентности методом эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста у пациентов с гистологически-подтвержденным диагнозом НАЖБП лежало в основе данной диссертационной работы.

Таким образом, цель диссертационной работы Мишиной Екатерины Евгеньевны и решение в рамках нее задач являются крайне актуальными.

#### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Диссертационная работа Мишиной Е.Е. обладает научной новизной и практической значимостью. Автором впервые в России проведена оценка инсулинорезистентности «золотым стандартом» ее определения – гиперинсулинемическим эугликемическим клэмп-тестом на выборке пациентов с различными формами НАЖБП. Стоит отметить, что диагноз НАЖБП был подтвержден гистологически при проведении биопсии печени под ультразвуковым контролем. В работе подтверждена корреляция показателей чувствительности к инсулину, полученных при использовании клэмп-метода и на основании математической модели гомеостаза глюкозы, что определяет практическую значимость для современной медицины. Впервые в России соотнесены данные по оценке фиброза методом эластографии сдвиговой волны и на основании гистологических данных, что также может способствовать развитию современных методов исследования. Впервые в России оценена экспрессия фарнезоидного X рецептора в ткани

печени при проведении пункционной биопсии у разных групп пациентов – с различными формами НАЖБП, с различной выраженностью инсулинорезистентности, с различными нарушениями углеводного обмена и без них. Фарнезоидный X рецептор, являясь лигандом желчных кислот, не только отвечает за синтез и транспорт желчных кислот, но и оказывает влияние липидный и углеводный обмены, демонстрация чего входила в задачи исследования. Также впервые в России у данной когорты пациентов проведен анализ толл-подобных рецепторов в биоптатах печени: TLR2, TLR3 и TLR4, а также провоспалительных цитокинов TNF и IL-6.

### **Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов**

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом выборки, полученных клинико-лабораторных, морфологических, диагностических и молекулярно-биологических исследований, их актуальным статистическим анализом. Автором диссертационной работы четко сформулированы цели и задачи исследования, выводы и практические рекомендации отражают их выполнение.

Диссертационная работа Мишиной Е.Е. оформлена по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 182 страницах, иллюстрирована 27 рисунками и 51 таблицей. Список использованной литературы представлен 193 источниками, 24 из которых отечественные.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

### **Сведения о публикациях по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе: 2 полнотекстовые статьи по результатам проведенного исследования в рецензируемых научных изданиях, включенных в ВАК для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 3 тезиса в сборниках российских конференций, 2 тезиса в сборниках международных конференций. Результаты исследования представлены в виде устных докладов на российской и зарубежной конференциях.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут служить основой для проведения дальнейших фундаментальных исследований в области эндокринологии и гепатологии. Дальнейшее изучение диагностических маркеров изучаемых патологических процессов поможет выработать конкретный алгоритм обследования и лечения пациентов с различными формами НАЖБП и нарушениями углеводного обмена. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении в рамках ведения коморбидных пациентов.

Результаты, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для включения в образовательный процесс для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей, как эндокринологов, так и гепатологов.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации, автореферата не имеется.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мишиной Екатерины Евгеньевны на тему «Чувствительность к инсулину у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой. В работе затронута важная научно-практическая тематика - влияние инсулинорезистентности и молекулярно-биологических факторов на развитие неалкогольной жировой болезни печени. Эта тема безусловно является важной научной задачей, имеющей существенное значение для развития эндокринологии.

По своей сути, актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, диссертационная работа Мишиной Екатерины Евгеньевны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 26.05.2020 №751, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690), а сам автор – Мишина Екатерина Евгеньевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 12 от «23» июня 2023г.

Профессор кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук

Недосугова  
Людмила Викторовна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«26» июня 2023г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
Высшего образования Первый московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2. Телефон: 8(499)2480553  
E-mail: [rectorat@sechenov.ru](mailto:rectorat@sechenov.ru) Web-сайт: <https://www.sechenov.ru>