

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Бирюковой Елены Валерьевны 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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет 2 типа (СД 2) являются патологическими состояниями, тесно ассоциированные друг с другом. Патогенез каждого из них рассматривается как мультифакторный процесс, включающий в себя общее ведущее нарушение - инсулинерезистентность.

Хотя НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени, до сих пор не разработано эффективного лечения. Изучение патогенетических механизмов НАЖБП позволит максимально приблизиться к решению важной задаче современности – эффективной фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени. Учитывая тот факт, что распространенность НАЖБП выше у пациентов с СД 2, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, поставленные в работе задачи являются важными для современной эндокринологии.

Таким образом, тема настоящей диссертационной работы Мишиной Екатерины Евгеньевны является актуальной, представляет научный и практический интерес.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Автором впервые в РФ была проведена оценка инсулинерезистентности методом гиперинсулинемического эуликемического клэмп-теста, как наиболее точного способа определения чувствительности к инсулину, у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НАЖБП. Проанализировано влияние инсулинерезистентности на прогрессирование НАЖБП. Подтверждена корреляция показателей чувствительности к инсулину, полученных при использовании клэмп-метода и на основании математической модели гомеостаза глюкозы.

Впервые в России соотнесены данные по оценке фиброза печени методом эластографии сдвиговой волны и морфологическим исследованием у пациентов изучаемых групп. Впервые в России оценена экспрессия фарнезоидного X рецептора в ткани печени, полученной в ходе биопсии печени тремя различными методами, включающими полимеразную цепную реакцию, Вестерн-блот и иммуногистохимическое исследование. Впервые в России был проведен анализ экспрессии толл-подобных рецепторов в биоптатах печени: TLR2, TLR3 и TLR4 и провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 у пациентов с разными формами НАЖБП.

Работа имеет несомненное значение для практического здравоохранения. Установлено, что в исследуемой выборке у 83% пациентов выявлена та или иная форма НАЖБП, что говорит о низкой выявляемости патологии в рутинной практике и необходимости более тщательного диагностического поиска. Пациентам из группы риска - со сниженной чувствительностью к инсулину, рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости для выявления стеатоза и эластографии печени для выявления фиброза. У пациентов с НАЖБП обосновано использование HOMA-IR для оценки чувствительности к инсулину и риска развития более агрессивных форм НАЖБП. Рекомендовано пройти обследование на выявление

нарушений углеводного обмена пациентам с подтвержденным диагнозом НАЖБП.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, основываются на достаточной выборке пациентов, использованием современных и точных методов исследования, включая гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест для оценки инсулинерезистентности, так и функционную биопсию печени с дальнейшим гистологическим исследованием биоптата. Статистическая обработка выполнена корректно, с использованием современных методов. Выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации, отвечают на поставленные цели и задачи. Диссертационная работа Мишиной Е.Е. выполнена на высоком методологическом уровне. Результаты работы не противоречат ранее полученным результатам исследований по данной проблеме, но при этом значительно углубляя и расширяя их. Задействование материалов без ссылки на автора или источник задействования в диссертации отсутствуют.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Работа изложена на 182 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Полученные данные информативно иллюстрированы 51 таблицей и 27 рисунками. Библиография включает 193 источника литературы (24 отечественные и 169 зарубежных).

Во введении диссертации четко представлены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

В главе 1 (обзоре литературы) Мишина Е.Е. цитирует наиболее важные работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. В главе 2 «Материалы и методы» четко описаны критерии включения и невключения участников, дизайн исследования, дана

подробная характеристика используемых методов исследования как клинической, так и молекулярно-биологической части, которые соответствовали исходно поставленным задачам. Обработка полученных данных проводилась с применением современных методов статистического анализа.

В главе 3 «Результаты» представлены результаты работы. Приведены данные по сопоставимости групп, что позволяет проводить дальнейший анализ данных. Представлен сравнительный анализ исследуемых групп пациентов по параметрам инсулинерезистентности, нарушениям углеводного обмена, а также корреляционный анализ показателей инсулинерезистентности, в ходе клэмп-теста и рассчитанный по математической модели гомеостаза глюкозы. Также исследовательская работа была направлена на оценку метода эластографии сдвиговой волны в сравнении с биопсией печени, анализ этих данных приведен в работе. Также автор обращает внимание на анализ показателей органокинов, влияющие на метаболические процессы. Особый интерес представляют данные молекулярно-биологической части по экспрессии фарнезоидного X рецептора в изучаемых группах в зависимости от показателя иммунореактивного инсулина.

В главе 4 «Обсуждение результатов» в рамках дискуссии автор проводит анализ и сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными.

В заключении соискатель резюмирует материал, изложенный в предыдущих главах. Выводы отражают полученные результаты исследования, соответствуют поставленным задачам.

Все главы диссертационной работы четко структурированы, повествование логичное и последовательное.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе: 2 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в

перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 3 тезиса в сборниках российских конференций, 2 тезиса в сборниках зарубежных конференций, результаты работы представлены в виде устных докладов на российской и зарубежной конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы и дает полное представление о содержании и качестве проведенных автором исследований.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера. В порядке дискуссии, хотелось бы обсудить следующий вопрос:

- исходя из полученных результатов исследования, какой терапевтический подход у пациентов с НАЖБП Вы бы рекомендовали?

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 которой на основании выполненных автором работ доказано влияние инсулинорезистентности и молекулярно-биологических факторов на развитие неалкогольной жировой болезни печени, что является важной научной задачей, имеющей существенное значение для развития эндокринологии.

По своей 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.

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
доктор медицинских наук

Бирюкова Е.В.

«26» июнь 2023г.

Согласна на обработку моих
персональных данных

Бирюкова Е.В.

«26» июнь 2023г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бирюковой Е.В. заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Ю.А.

«26» июнь 2023г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический

университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России).

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Факс: +7 (495) 637-9456

e-mail: msmsu@msmsu.ru

Web-сайт: <https://www.msmsu.ru/>