

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, Куницыной Марины Алексеевны 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 роли инсулинорезистентности в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена. Отдельные разделы работы посвящены изучению молекулярно-биологических основ развития инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени.

НАЖБП, являясь самым распространенным хроническим заболеванием печени, представляет собой спектр заболеваний печени от стеатоза, который характеризуется повышенным содержанием жира в клетках до стеатогепатита с фиброзом или без него, характеризующиеся наличием воспаления. Неалкогольный стеатогепатит, особенно с фиброзом, характеризуется худшим прогнозом и может прогрессировать до более тяжелых состояний – цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Последние ассоциированы с сердечно-сосудистой смертностью. Не вызывает сомнений, что в связи с растущей распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как в общей популяции (25%), а в особенности у пациентов с СД2 (55,5%) необходимы новые диагностические и терапевтические подходы.

Таким образом, актуальность настоящей диссертационной работы Мишиной Екатерины Евгеньевны не вызывает сомнений и представляет научный, практический интерес.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

результатов исследования

Исследовательская работа Мишиной Е.Е. состоит из двух частей – клинической и молекулярно-биологической. В первой части проведена работа на значительной выборке пациентов, впервые в России была проведена оценка инсулинерезистентности методом гиперинсулинемического энзиматического клэмп-теста у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НАЖБП, после чего проведен подробный анализ полученных данных с оценкой влияния инсулинерезистентности на прогрессирование НАЖБП. В ходе проведенной работы установлена корреляция показателей чувствительности к инсулину, полученных при использовании клэмп-метода и на основании математической модели гомеостаза глюкозы в исследуемой выборке пациентов. Особое внимание удалено современным диагностическим методам исследования, такому как эластография сдвиговой волны, полученные данные соотнесены с морфологическими у пациентов изучаемых групп. Во второй части исследования были использованы различные современные молекулярно-биологические методы исследования экспрессии рецепторов, такие как полимеразная цепная реакция, Вестерн-блот и имmunогистохимическое исследование. Учитывая проведенный анализ литературы и повышенный интерес к поиску новых терапевтических мишеней соискателем впервые в России оценена экспрессия фарнезоидного X рецептора в ткани печени, полученной в ходе биопсии печени. Также во вторую часть исследования входил анализ экспрессии толл-подобных рецепторов в биоптатах печени: TLR2, TLR3 и TLR4, а также провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 у пациентов с разными формами НАЖБП.

Настоящая диссертация обладает достаточной практической значимостью. В представленной работе подробно описана выраженность инсулинерезистентности, определенная двумя методами у пациентов с различными формами НАЖБП, что позволяет приблизиться к лучшему пониманию патофизиологии заболевания, но и конкретизировать

рекомендации по диагностике патологического процесса, в том числе описана важность ранней диагностики НАЖБП у пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину. А также у пациентов с НАЖБП необходимо тщательное обследование на предмет метаболических нарушений, в том числе нарушений углеводного обмена.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов

Сформулированные в диссертационной работе научные положения и выводы основываются на достаточной выборке пациентов, использованием современных методов исследования, соответствующих международным методологическим стандартам. Исследования включают гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест для оценки инсулинерезистентности, функционную биопсию печени с дальнейшим гистологическим исследованием биоптата, эластографию сдвиговой волны. Статистическая обработка выполнена корректно, с использованием современных методов. Выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Мишиной Е.Е. оформлена по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 182 страницах и иллюстрирована 51 таблицей и 27 рисунками, что облегчает ее восприятие. Библиография включает 193 источника литературы (24 отечественные и 169 зарубежных).

В главе «Введение» диссертационной работы четко представлены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

В главе 1 «Обзор литературы» проанализировано достаточное количество современной литературы, представлены данные о

распространенности заболевания, особое внимание на актуальное предложение современного научного сообщества переименовать НАЖБП в метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени, что отражает гетерогенность патологического процесса. Особое внимание уделено новым терапевтическим мишеням, таким как фарнезоидный X рецептор, подробно описаны современные клинические исследования.

В главе 2 «Материалы и методы» представлены данные об используемых методах исследования, все они являются современными и соответствуют поставленным задачам. Обработка полученных данных проводилась с применением современных методов статистического анализа.

В главе 3 «Результаты» представлены результаты работы. Представлены клиническая характеристика пациентов, результаты проведенных лабораторно-инструментальных методов исследования. Проведен 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. Особое внимание уделено современным диагностическим методам исследования (эластография сдвиговой волны печени) и соискателем проведена оценка метода эластографии сдвиговой волны в сравнении с биопсией печени, анализ этих данных представлен в работе. Обращают на себя внимание данные молекулярно-биологической части по экспрессии фарнезоидного X рецептора в изучаемых группах в зависимости от показателя имmunoreактивного инсулина.

В главе 4 «Обсуждение результатов» автор тщательно анализирует полученные результаты и сравнивает их с имеющимися литературными данными.

В заключении подводит итоги полученных результатов. Выводы отражают полученные результаты исследования, соответствуют поставленным задачам.

Все главы диссертации характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них: 2 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 3 тезиса в сборниках российских конференций, 2 тезиса в сборниках зарубежных конференций, результаты работы представлены в виде устных и постерных докладов на российских и зарубежных конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Мишиной Е.Е. отражает основные положения диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется.

Заключение

Таким образом, 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 выполненной соискателем работы показана роль чувствительности к инсулину и молекулярно-биологических факторов в развитии неалкогольной жировой болезни печени, что является важной научной задачей, имеющей существенное значение для развития практической 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.

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук (научная специальность 3.1.18. - Внутренние болезни),

Куницына Марина Алексеевна

«11» июня 2023 г.

Согласна на обработку моих персональных данных

Куницына М.А.

«11» июня 2023г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Куницыной М.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В. И.

кого Минздрава России
Липатова Т.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел. (845-2)-27-33-70; (845-2)-49-33-03.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Адрес официального сайта организации: [http://www.sgm.ru/](http://www.sgm.ru)