

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ефименко Натальи Викторовны на диссертационную работу Гейвандовой Татьяны Валерьевны: «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

### *Актуальность темы диссертации*

В настоящее время ожирение следует рассматривать как эпидемию, угрожающую благополучию людей во всем мире. Заболевания, связанные с ожирением, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, представляют собой серьезную угрозу для здоровья населения. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривается как одно из проявлений метаболического синдрома, ассоциированное с ожирением и инсулинорезистентностью. Ожирение, и особенно висцеральное ожирение, является наиболее распространенным и хорошо доказанным фактором риска развития НАЖБП. Широко обсуждается вопрос о генетической детерминированности ожирения в целом и НАЖБП, в частности. Изучение полиморфизмов генов, имеющих отношение к развитию жировой дистрофии ткани печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), без сомнения актуально и может в дальнейшем иметь важное прикладное значение.

Лептин – один из основных адипокинов, представляющий собой сигнал для отрицательной обратной связи в центральной нервной системе. Клинические данные о циркулирующих уровнях лептина у пациентов с НАЖБП противоречивы. Выяснение роли лептина и его растворимого рецептора у больных НАЖБП, ассоциированной с ожирением, может иметь важное клиническое значение, так как имеется значительная потребность в биомаркерах жировой болезни печени и особенно, неалкогольного стеатогепатита, а также в разработке методов таргетной терапии. Мутации гена рецептора лептина могут быть факторами риска развития НАЖБП,

однако сведения о связи полиморфизма этого гена с уровнями лептина и его циркулирующего рецептора при НАЖБП немногочисленны. Выяснение роли полиморфизма гена рецептора лептина в изменениях продукции лептина и его растворимого рецептора у больных НАЖБП может иметь важное клиническое значение для понимания механизмов развития лептинорезистентности и поиска новых терапевтических подходов к лечению заболевания. Полиморфизмы гена FTO, являются значимыми факторами, которые вносят значительный вклад в этиологию ожирения, инсулинорезистентности и повышенного уровня лептина в плазме. В то же время значение полиморфизма гена FTO в развитии НАЖБП и особенно, неалкогольного стеатогепатита, изучено недостаточно.

На основании вышеизложенного, диссертационная работа Т.В. Гейвандовой, целью которой явилось изучение клинического и прогностического значения биохимических и генетических маркеров ожирения у больных НАЖБП, ассоциированной с ожирением, представляет значительный интерес в научном и практическом аспектах, поскольку посвящена решению одной из приоритетных научных проблем современной медицины, актуальность которой несомненна.

*Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации*

Основные научные положения исследования, проиллюстрированные таблицами и рисунками, вытекающие из них выводы и практические рекомендации аргументированы, достоверны и не вызывают сомнений, так как базируются на достаточном клиническом материале (114 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и 72 здоровых лиц). Работа проведена на высоком методическом уровне при использовании оптимального дизайна и формировании групп наблюдения и сравнения. Автором проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая изучение полиморфизмов гена рецептора лептина и гена FTO, определение содержания в крови лептина и

его растворимого рецептора, диагностический уровень которых представляется достаточным для получения достоверных результатов исследования. Анализируемый материал обобщен и обработан с применением современных статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка материала проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Основные положения работы имеют научное и практическое значение.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, теоретических расчетов был достаточен для обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

#### *Оценка содержания диссертации*

Диссертационная работа Гейвандовой Т.В. «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени» оформлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, методов исследования, главы собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 291 источник (22 на русском и 269 – на иностранном языке). Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 22 рисунками и 3 клиническими примерами.

Во введении подробно рассмотрена актуальность и степень разработанности проводимого исследования, конкретно и логично сформулированы цель и задачи для ее реализации. Четко определены основные положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость исследования, пути внедрения результатов работы в учебную деятельность и лечебную работу медицинских учреждений.

В обзоре литературы автор проводит разносторонний анализ современных данных отечественных и иностранных исследований, посвященных изучаемой проблеме. Обзор написан емко и грамотно, в аналитическом стиле, концентрирует современные сведения по проблеме патогенеза и терапии неалкогольной жировой болезни печени. Представляют интерес приведенные в обзоре данные о механизмах лептинорезистентности, генетической детерминантности развития неалкогольной жировой болезни печени и особенностях клинических вариантов НАЖБП. Обзор литературы доказывает необходимость дальнейшего изучения предикторов неблагоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени, в том числе во взаимосвязи с результатами изучения генетических полиморфизмов.

Во второй и третьей главах автор описывает материалы и методы исследования, приводит подробную клиническую характеристику обследованных пациентов с использованием современных классификаций. Группы пациентов подобраны грамотно, в соответствии с принципами доказательной медицины, их численность достаточна для качественного статистического анализа, методы исследования разносторонне характеризуют основные проявления НАЖБП, что необходимо для получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Дизайн исследования, в том числе критерии включения и исключения, грамотно детализирован. При выполнении работы применены современные и высокоинформативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

В главе собственных данных автор приводит результаты обследования пациентов с НАЖБП, с прицельным изучением взаимоотношений генетических полиморфизмов, содержания в крови лептина, циркулирующего рецептора лептина с полом, возрастом больных, степенью ожирения, биохимическими синдромами, активностью воспалительного процесса, степенью стеатоза и фиброза печени.

В разделе «Заключение» в аналитической форме изложены и обсуждены результаты проведенных исследований. Автор анализирует выявленные полиморфизмы генов рецептора лептина и FTO, данные о содержании лептина в крови и его растворимого рецептора в ассоциации с клиническими, инструментально-лабораторными проявлениями НАЖБП и сопоставляет с данными других авторов. Результатом этого явилось выдвижение важных в научном и практическом отношении положений.

Автором четко сформулированы выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из материалов исследования и полностью отвечающие поставленным цели и задачам, сформулированы перспективы дальнейшей разработки научной тематики.

Данное диссертационное исследование носит как фундаментальный характер, поскольку направлено на изучение генетических предикторов неблагоприятного течения НАЖБП, так и имеет важное прикладное значение, поскольку в нем представлены возможности применения выявленных изменений в практической медицине. Работа выполнена на высоком методическом уровне.

#### *Научная новизна полученных данных*

Диссертационная работа отличается новизной подходов к решению поставленных задач. Впервые на большом клиническом материале у больных НАЖБП комплексно изучены генетические полиморфизмы гена рецептора лептина и гена FTO, уровни лептина и его растворимого рецептора в крови.

Впервые доказано различие генотипов гена рецептора лептина Gln223Arg и гена FTO у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением, и здоровых лиц, а также между пациентами с ожирением 1-й степени и больными со 2-й и 3-й степенями ожирения. Продемонстрировано наличие гиперлептинемии параллельно со снижением концентрации растворимого рецептора лептина. Впервые выявлено наличие взаимосвязи повышения уровней в крови лептина, снижения его растворимого рецептора и неблагоприятных генотипов гена рецептора лептина и гена FTO при

НАЖБП с дислипидемией и сахарным диабетом. Впервые доказана зависимость выраженности стеатоза и фиброза печени от повышения концентрации в крови лептина, низких уровней растворимого рецептора, наличия минорных аллелей гена рецептора лептина и гена FTO. Продемонстрирована возможность использования показателей содержания в крови лептина и растворимого рецептора лептина для неинвазивной диагностики неалкогольного стеатогепатита.

#### *Практическая значимость результатов исследования*

Полученные в работе данные имеют важное значение для практического здравоохранения. Предложенные автором рекомендации внедрены в практику системы образования и здравоохранения. Автором предложены предикторы прогнозирования прогрессирующего течения НАЖБП на основании изучения генетических полиморфизмов гена рецептора лептина, гена FTO, уровней лептина и его растворимого рецептора, а также выявлены уровни лептина и циркулирующего рецептора лептина, позволяющие использовать эти показатели как неинвазивные биомаркеры наличия у больного фиброза II и III стадий и неалкогольного стеатогепатита. Реализация на практике рекомендаций автора позволит оптимизировать и индивидуализировать лечебный процесс, повысить эффективность лечения и качество жизни больных НАЖБП. Предложенные диссертантом практические рекомендации могут стать основой для формирования групп риска неблагоприятного течения заболевания и оптимизации диспансерных мероприятий.

#### *Внедрение результатов исследований в практику*

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей отделений ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр». Итоговые материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, что повышает учебную составляющую педагогического процесса.

*Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования*

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, для публикации результатов научных исследований. В них полностью раскрыты основные положения диссертации, которые доложены и обсуждены на региональных, федеральных конференциях и съездах терапевтов и гастроэнтерологов.

*Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации*

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и объективно отражают основное содержание диссертации.

*Замечания*

Принципиальных замечаний по диссертации нет. К отдельным недостаткам диссертации можно отнести опечатки, стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертации. В процессе анализа диссертации возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер:

1. Возможно ли обратное развитие стеатоза печени?
2. Можно ли с помощью медикаментов снизить уровень лептина крови?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Гейвандовой Татьяны Валерьевны: «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на современном уровне решена актуальная научная задача по повышению эффективности лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней и практического здравоохранения.

По своей актуальности, форме, научной цели, задачам, глубине и объему проведенных исследований, а также научной и практической значимости результатов диссертация Гейвандовой Татьяны Валерьевны: «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени» соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки).

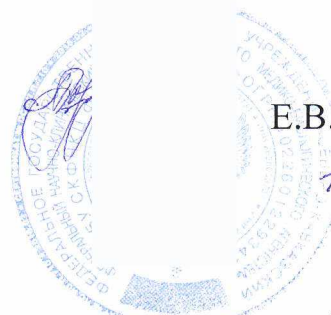
#### **Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук по специальности 14.01.04 (3.1.18) – внутренние болезни, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, образовательной деятельности и кадровой политике, ВРИО руководителя Пятигорского научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России Ефименко Наталья Викторовна



Подпись Н.В. Ефименко «заверяю»:

Начальник отдела кадровой работы  
ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России



Е.В. СклЯрова

11.10.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» 357600, г. Ессентуки, ул. Советская, 24, тел.: +7 (87934) 6-31-50, e-mail: [sk.@fmbamail.ru](mailto:sk.@fmbamail.ru), <https://skfmba.ru>