

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Левитана Болеслава Наумовича на диссертацию Гейвандовой Татьяны Валерьевны «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

В настоящее время в мире происходит рост ожирения, с которым параллельно наблюдается увеличение заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). У части больных НАЖБП наблюдается неблагоприятное прогрессирующее течение, приводящее к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и формированию тяжелого фиброза и цирроза печени. Это способствует значительному росту затрат медицинских ресурсов. НАЖБП является заболеванием с мультифакторным патогенезом, где важную роль играет инсулинорезистентность, липотоксичность, оксидативный стресс с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, изменение баланса адипокинов, нарушение функционирования оси «кишечник-печень». Однако многие механизмы тяжелого течения заболевания остаются недостаточно изученными. В связи с этим поиск новых чувствительных предикторов прогрессирования заболевания представляется актуальной задачей, имеющей важное клиническое значение.

В патогенезе НАЖБП одним из существенных моментов является дисбаланс адипокинов с повышенной выработкой лептина и одновременным развитием лептинорезистентности. Механизмы влияния гиперлептинемии на развитие жировой дистрофии печени и формирование фиброза в органе недостаточно ясны. Особый интерес вызывает генетическая предрасположенность пациентов к ожирению и появлению ассоциированной с ним НАЖБП. Важным фактором в развитии резистентности к

циркулирующему лептину могут выступать генетические мутации в гене рецептора лептина. При ожирении доказана роль олигонуклеотидных полиморфизмов гена FTO, однако роль этих мутаций в патогенезе НАЖБП недостаточно определена.

Изучение уровней лептина и его циркулирующего рецептора во взаимосвязи с вариациями гена рецептора лептина и гена FTO может способствовать углублению понимания механизмов развития стеатоза и фиброза печени при ожирении, а также разработке возможных путей терапии НАЖБП. Определение комплекса новых прогностических параметров неблагоприятного течения заболевания у каждого пациента позволит выделить группы риска и сформировать оптимальные программы персонализированного наблюдения и лечения.

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

Автором проведен тщательный анализ современных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. Объем проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований представляется достаточным для обоснования научных положений, выносимых на защиту: в исследование включены 114 пациентов с НАЖБП и 72 здоровых добровольцев группы контроля. В работе использованы современные высокоинформативные и адекватные поставленным задачам методы диагностики. Анализируемый материал обобщен, выполнен тщательный статистический анализ, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Научные положения диссертации обоснованы и логичны, базируются на использовании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Все это позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа отличается новизной подходов к решению поставленных задач. Автором впервые проведено комплексное исследование у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением, олигонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора лептина Gln223Arg и гена FTO, уровней лептина и растворимого рецептора лептина. Впервые показано, что при НАЖБП генотип LEPR Arg223Arg и аллель 223Arg наблюдается реже, чем у здоровых лиц. При этом генотип FTO AA и аллель А отмечаются у больных чаще, а генотип TT реже, чем в группе контроля. Продемонстрировано, что у лиц с ожирением 2-й и 3-й степеней реже представлены генотипы Arg223Arg, Gln223Arg и аллель 223Arg гена рецептора лептина, чаще встречаются генотипы AA и аллель А гена FTO, чем у больных НАЖБП с ожирением не выше 1-й степени. Получены данные, что при НАЖБП наблюдается гиперлептинемия и снижение содержания sLep-R, а при наличии генотипа Arg223Arg уровень в крови лептина и индекс свободного лептина ниже, по сравнению с пациентами, имеющими минорный аллель 223Gln. Доказана зависимость повышенных уровней ХсЛПНП и триглицеридов при НАЖБП от присутствия аллеля 223Gln, содержания лептина и индекса Lep/sLep-R, а также связь аллеля А гена FTO с гипертриглицеридемией. Продемонстрировано, что при сопутствующем сахарном диабете у больных с НАЖБП чаще имеется аллель 223Gln гена рецептора лептина, аллель А гена FTO и высокие уровни лептина, а также сниженный уровень его рецептора. Впервые показано влияние полиморфизмов гена LEPR и гена FTO, концентрации в крови лептина и его растворимого рецептора на развитие мезенхимально-воспалительного синдрома в печени.

Автором доказано, что генотип Arg223Arg LEPR сопутствует фиброзу 1-й и 2-й степеней, а аллель 223Gln и минорный аллель А гена FTO чаще встречаются при стеатозе 2-й и 3-й степени, а также фиброзе 3-й и 4-й стадии по данным ультразвукового исследования печени. Установлено, что

показатели лептина и индекса свободного лептина повышены при стеатозе 2-й и 3-й степени и у лиц с продвинутым фиброзом. Сопоставив полученные результаты с данными морфологического исследования печени, автор выявил, что аллель 223Gln LEPR и аллель А гена FTO чаще встречается при стеатозе 2-й и 3-й степени и при диагностируемом стеатогепатите. Впервые продемонстрировано, что при стеатозе 2-й и 3-й степени, фиброзе 2-й и 3-й стадий и неалкогольном стеатогепатите наблюдается гиперлептинемия, а содержание растворимого рецептора лептина ниже, чем у пациентов с минимальным стеатозом и фиброзом печени без признаков стеатогепатита.

Значимость для науки и практики и возможные конкретные пути использования результатов диссертации

Результаты диссертационной работы Т.В. Гейвандовой представляют интерес, как для научной, так и для практической деятельности. Практические рекомендации, разработанные автором, вытекают из результатов проведенного исследования и их польза для практического здравоохранения несомненна. Изучение генотипов гена рецептора лептина и гена FTO, уровней лептина и его растворимого рецептора в комплексе, выявление их взаимосвязи со степенью ожирения, основными биохимическими синдромами и выраженностью стеатоза и фиброза печени расширяют существующие представления о механизмах прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Выявленные зависимости между показателями лептина и его рецептора при НАЖБП со степенью стеатоза, стадией фиброза печени, позволяют использовать полученные данные в качестве неинвазивных критериев наличия и выраженности стеатогепатита и фиброза печени. Доказанное преобладание минорных аллелей генов LEPR и FTO при неалкогольном стеатогепатите, по сравнению со стеатозом печени, позволяет считать эти полиморфизмы прогностически неблагоприятными для развития НАСГ.

Оценка содержания диссертации

Результаты работы оформлены в виде рукописи объемом 165 страниц машинописного текста, иллюстрированы 37 таблицами и 22 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных описанию материала, методов исследования и собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 22 отечественных и 169 зарубежных источников.

Во *введении* убедительно обоснована актуальность, рассмотрена разработанность выбранной темы, конкретно и логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость исследования, методы апробации работы, определены пути внедрения результатов исследования в учебную деятельность и лечебную практику медицинских учреждений.

В *первой главе* представлен подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Приводятся современные сведения о патогенезе НАЖБП. Обсуждается роль генетических полиморфизмов в детерминированности развития данного заболевания, констатируется, что дисбаланс адипокинов играет важную роль в развитии НАЖБП. Автором систематизированы результаты исследований, посвященных изучению роли генетических полиморфизмов, дисбалансу адипокинов и их вкладу в развитие прогрессирующего течения НАЖБП, отмечена недостаточность информации по данному вопросу.

Обзор литературы написан в дискуссионном плане и в современном научном стиле, что свидетельствует об ориентированности диссертанта в информационном пространстве рассматриваемой проблемы.

Вторая и третья главы посвящены описанию клинической характеристики больных и методам исследования. В них представлен дизайн исследования, четко изложены критерии включения и исключения, охарактеризованы репрезентативная выборка больных и группа контроля, достаточно подробно описаны методы исследования, указаны критерии применяемого статистического анализа.

В четвертой главе, посвященной результатам собственных наблюдений, проведен анализ распространенности полиморфизмов гена рецептора лептина и гена FTO. Проанализирована взаимосвязь полиморфизма гена рецептора лептина с развитием лептинорезистентности. Рассмотрены вопросы взаимосвязи изученных генетических полиморфизмов системы гемостаза с основными клиническими проявлениями заболевания, биохимическими печеночными синдромами, данными УЗИ и гистологии печени. На основании полученных результатов диссертантом разработаны неинвазивные критерии риска развития продвинутого фиброза печени и наличия неалкогольного стеатогепатита. Результаты подкреплены наглядными схемами и таблицами, клиническими примерами.

В заключении автором проведено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. В процессе обстоятельного обсуждения выдвинут ряд вполне обоснованных оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. *Выводы* полностью соответствуют поставленным задачам. Они сформулированы конкретно и логично следуют из содержания диссертации. *Практические рекомендации* написаны в соответствии с полученными результатами. Сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Полнота опубликования и внедрение в практику результатов научных исследований

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты научных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на съездах, конгрессах и конференциях, в том числе всероссийского и международного уровня.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, используются в практической работе врачей гастроэнтерологического

отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя и консультативно-диагностического отделения АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр» г. Ставрополя, а также в учебном процессе на кафедрах госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Гейвандовой Т.В. полностью отражает содержание диссертации и оформлен согласно принятым требованиям. Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате.

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, при изучении диссертации возник вопрос, на который хотелось бы получить разъяснения диссертанта.

1. Какова возможность широкого практического применения Ваших результатов в настоящее время?

Вопрос носит дискуссионный характер и на общую положительную оценку работы не влияет.

Заключение

Диссертационная работа Гейвандовой Т.В. «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени» является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи клинической медицины по усовершенствованию тактики ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на основе определения плазменных уровней лептина и его растворимого рецептора и определения олигонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора лептина и

гена ГТО, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней и практического здравоохранения.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Гейвандовой Т.В. «Клиническое значение некоторых биохимических и генетических маркеров ожирения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени» соответствует специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539, 16.09.2022 г. № 1690), предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности 14.01.04 (3.1.18) – внутренние болезни, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Левитан Болеслав Наумович

« 20 » _____ 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Б.Н. Левитана заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121., тел. (851) 2524143, e-mail: post@astgmu.ru, сайт: <https://www.astgmu.ru/>