



МИНЗДРАВ РОССИИ  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Омский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)  
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099  
тел. (3812) 95-70-01, факс (3812) 95-70-02  
e-mail: rector@omsk-osma.ru  
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500  
ИНН/КПП 5503018420/550301001  
28 НОЯ 2017 № 5620  
\_\_\_\_\_ ОТ \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
И.о ректора Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего профессионального  
образования «Омский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор



В.А. Охлопков

2017

## ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Кондратовой Марии Александровны «Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE и особенности обменных нарушений», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни в диссертационный совет Д 208.062.02 при ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ, ЕЕ СВЯЗЬ С ПЛАНАМИ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В последние годы наблюдается заметный рост хронических заболеваний печени различной этиологии. Одним из таких заболеваний с высоким распространением, трудностями ранней диагностики высокой возможностью прогрессирования патологического процесса, является неалкогольная жировая болезнь печени. Данному заболеванию уделяют большое внимание многие клиницисты, что обусловлено все большей распространенностью, повышением риска смертности, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией, цирроза



печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Неалкогольная жировая болезнь печени часто протекает бессимптомно, что затрудняет эпидемиологические исследования, однако многочисленные данные свидетельствуют, что ее распространенность, значительно больше, чем предполагалось ранее и занимает лидирующие позиции среди заболеваний органов пищеварения

Диссертация М.А. Кондратовой посвящена генетическим аспектам у больных неалкогольной жировой болезнью печени и является несомненным шагом вперед в изучении проблемы манифестации и прогрессирования данного заболевания, что обуславливает ее актуальность и новизну решения этой научной проблемы клинической гепатологии. В работе Марии Александровны затронуты актуальные генетические исследования, целью которых является идентификация генов, ассоциирующихся с увеличением риска развития хронических заболеваний печени. Изучение роли генетического полиморфизма позволяет провести поиск новых предикторов, играющих роль в формировании метаболических поражений печени. Установление полиморфизмов отдельных нуклеотидов и возможное выявление генов-кандидатов, позволяющих предположить не только развитие определённой патологии, но и её вероятное течение, и прогрессирование у вышеозначенной категории пациентов.

### НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Научная новизна работы, изложенная четко в соответствующем разделе диссертации, выглядит достаточно убедительно. Однако даже строгий и лаконичный стиль изложения позволяет получить специалисту достаточно информации о том, насколько расширились представления о данной предметной области знаний в ходе научной работы. В основном это касается впервые доказанной клинической и прогностической ценности генетических полиморфизмов, ассоциированных с обменом углеводов, липидов, железа и порфиринов. Особенно важным является сравнение частоты регистрации мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени с лицами общей популяции. Показано, что мутации встречаются с одинаковой частотой. При этом чаще в 3-4 раза регистрируется мутация по аллели H63D. Обнаружены гендерные различия. Мутация по аллели C282Y пациентов с



неалкогольной жировой болезнью печени регистрировалась в основном у мужчин, а в популяционной группе с одинаковой частотой. Напротив, по аллели H63D мутация в популяционной группе чаще обнаруживалась у мужчин, а по аллели C282Y – с одинаковой частотой. В диссертационном исследовании было показано, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с полиморфизмом аллелей C282Y и H63D гена HFE более значимой оказалась инсулинорезистентность, при анализе липидного обмена уровень триглицеридов был заметно выше. Только у пациентов с мутациями гена HFE регистрировался синдром хронической перегрузки железа. Расстройства порфиринового обмена также наблюдались у большинства больных с мутациями гена HFE. При этом были впервые описаны новые биохимические синдромы нарушений порфиринового обмена: уропорфирурия и комбинированные нарушения.

Ценность настоящего исследования и новизна заключаются в проведении комплексного анализа связи мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE с обменными нарушениями регистрируемых при неалкогольной жировой болезни печени. На основании полученных результатов были сформулированы выводы диссертационного исследования и практические рекомендации обосновывающие генетическое обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, благодаря достаточному клиническому материалу (454 пациента), использованию современных высокоинформативных методов диагностики, тщательному анализу и корректной статистической обработке.

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Проведенное клиническое исследование и полученные новые оригинальные научные данные позволили установить, что выявление носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени позволяет выделить группы пациентов с повышенным риском развития нарушений обмена железа. В результате проведенного исследования выявлена высокая частота нарушений порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. В оценке состояния порфиринового обмена наиболее информативным является определение экскреторного профиля. Это позволяет



регистрировать расстройства на уровне как предшественников порфиринов (аминилевулиновая кислота и порфобилиноген), так и на уровне фракционных расстройств (повышение экскреции фракций уропорфирина, копропорфирина и нарушения их соотношения). Тестирование на наличие мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE дает возможность регистрировать данные нарушения на ранних стадиях заболевания. Доказанная ассоциация носительства аллелей 282Y и 63D гена HFE с инсулинорезистентностью позволяет выделить группы пациентов для профилактики формирования неалкогольной жировой болезнью печени.

### ОБЩАЯ ОЦЕНКА ДИССЕРТАЦИИ

Работа написана в традиционном стиле на 115 страницах. Во введении обоснованы актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Поставленная автором цель – определение частоты носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE при неалкогольной жировой болезни печени в сравнении с лицами общей популяции и выявить особенности в обмене показателей железа, липидов, порфиринов и углеводов, установить возможные ассоциации между ними – достигнута в полном объеме. Задачи исследования, решенные автором, полностью обеспечили реализацию поставленной цели. В диссертации представлено подробное описание материалов и методов исследования, корректно описаны результаты собственных исследований.

Изложение последовательное и лаконичное. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками. В главе заключение автор логично подводит итог полученных результатов. Результаты работы и выводы полностью соответствуют цели и задачам, основаны на правильном планировании и интерпретации проведенного исследования, согласуются с полученными фактами. Практические рекомендации логично вытекают из результатов работы.

Диссертация отличается оригинальностью использования методических приемов, что подтверждается достаточным (14) количеством публикаций. Автореферат соответствует материалу, изложенному в работе.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные данные свидетельствуют, что у большинства пациентов неалкогольной жировой болезнью печени диагностируются неклассифицированные расстройства порфиринового обмена, особенно на фоне носительства мутаций в гене HFE. Наличие полиморфизма гена HFE свидетельствует о нарушениях в обмене железа и формировании синдрома хронической перегрузки железом. У пациентов с неалкогольной болезнью печени необходимо исследовать весь спектр показателей железа, особенно ферритин. Обнаружение нарушений в обмене железа указывает на высокую вероятность наличия мутаций в гене HFE. На фоне мутаций гена HFE наблюдаются более значимые расстройства углеводного и липидного обмена. Оценку генетических параметров рекомендуется использовать в терапевтических стационарах. Их также целесообразно включать в учебно-методический процесс обучения студентов старших курсов и постдипломной подготовки врачей.

### Вопросы.

1. Отмечались ли у пациентов, включенных в исследование, клинические стигмы нарушения порфиринового обмена?
2. Какова диагностическая значимость и прогностическая ценность оценки генетических маркеров нарушений порфиринового обмена?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация М.А. Кондратовой «Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE и особенности обменных нарушений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной



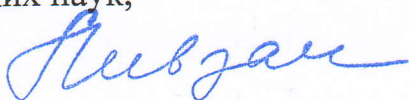
задачи – оценки влияния генетических полиморфизмов, на обмен порфиринов, железа, углеводов, липидов, что имеет существенное значение для медицины.

Работа М.А. Кондратовой соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии, протокол № 6 от 10 ноября 2017 г.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой  
факультетской терапии  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор



Ливзан Мария Анатольевна

Сибирский Федеральный округ, Омская область,  
г. Омск, ул. Ленина 12, 644099  
тел+7(3812)957001  
e-mail: omsk-osma@mail.ru

Подпись д. м. н., профессора Ливзан М.А.  
заверяю,

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор



Кротов Юрий Александрович