

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Солдатовой Галины Сергеевны на диссертацию Кондратовой Марии Александровны «Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации С282У и Н63D гена HFE и особенности обменных нарушений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность избранной темы. Диссертация Кондратовой М.А. посвящена актуальной проблеме современной медицинской науки – исследованию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Несмотря на то, что НАЖБП становится одним из распространённых заболеваний печени, патогенез ее сложный, многофакторный и полностью не изучен. Поэтому для клиницистов важно определять факторы, обуславливающие развитие стеатоза печени, а также иметь возможность оценить течение и прогноз заболевания. Важную роль в развитии НАЖБП играют разнообразные нарушения обмена веществ. Основными метаболическими расстройствами в развитии НАЖБП являются расстройства липидного и углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности. Важное значение в развитии НАЖБП отводится также нарушению обмена железа. Имеющиеся в литературе немногочисленные сведения о состоянии порфиринового обмена при заболеваниях печени, носят разноплановый характер. Расстройства порфиринового обмена диагностируются преимущественно на стадии цирроза печени.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на достаточном объеме материала. В исследование было включено 454 человека. В соответствии с целью и поставленными задачами была сформирована основная группа пациентов с НАЖБП, которая состояла из 112 больных. На основании анализа случайной выборки жителей г. Новосибирска (группа здоровых добровольцев), постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, была сформирована группа сравнения из 342 человек. Для сбора исходной информации использован комплекс современных методов исследования. Применены адекватные поставленным задачам методы статистического анализа. Научные выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенного исследования.

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит

из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала, приложений. Полученные результаты проиллюстрированы 6 рисунками и 9 таблицами. Список литературы представлен 219 источниками (74 отечественных и 145 зарубежных).

Таким образом, обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Кондратовой М.А., сомнений не вызывают.

Достоверность и новизна полученных автором результатов, выводов и рекомендаций. В диссертационной работе Кондратовой М.А., несомненно, полученные данные отражают новизну исследования. Впервые установлено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени нарушения в обмене железа преимущественно регистрируются на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые показано, что более выраженные нарушения порфиринового обмена преимущественно регистрируются у пациентов с мутациями в гене HFE. В структуре латентных и/или неклассифицированных нарушений порфиринового обмена впервые верифицирован биохимический синдром уропорфирурии и комбинированные нарушения. Впервые в результате проведенной комплексной оценки состояния порфиринового обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени констатировано, что наиболее информативным является определение экскреторного профиля показателей порфиринового обмена: предшественников порфиринов (аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) и фракций порфиринов (уропорфирин и копропорфирин). Каждый вариант расстройств имеет качественные и количественные изменения. Показано, что расстройства липидного обмена выявлены у всех обследованных пациентов и не зависят от наличия мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые установлено, что инсулинорезистентность и гиперинсулинизм более выражены у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени на фоне мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE. Впервые выявлено наличие взаимосвязи инсулинорезистентности, нарушений порфиринового обмена и носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Результаты исследования являются значимыми для медицинской науки, исследовательской и клинической практики. 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.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Совокупность полученных результатов исследования Кондратовой М.А. может явиться теоретической и практической основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов в области диагностики обменных нарушений при НАЖБП.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Кондратовой М.А. содержит все разделы: введение, обзор литературы, главы собственного исследования, включающие главу «Материал и методы исследования», главы с описанием результатов собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводы, практические рекомендации, список сокращенных терминов, список литературы.

Актуальность проблемы не вызывает сомнений. Цель исследования соответствует теме и заявленной специальности. Задачи исследования можно было бы объединить и сформулировать лаконичней, положения выносимые на защиту хорошо сформулированы, содержат наиболее важные результаты и в полной мере доказаны автором.

В литературном обзоре представлена современная литература, причем преобладает зарубежная литература, понятно, что это связано с передовыми технологиями и преобладанием публикаций за рубежом. Также положительным моментом работы является дублирование автором оригинальной английской

аббревиатуры терминов. В целом обзор литературы написан хорошим литературным языком, четко структурирован, содержит сведения по всем разделам проведенного исследования.

Глава «Материал и методы исследования» построена традиционно, автор дает подробную характеристику групп пациентов. Методы исследования в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Статистический анализ проведен грамотно. Хотелось бы отметить современный уровень исследования, который выполнен на высоком методическом и профессиональном уровне.

В главе 3 собственных результатов исследования проведен анализ частоты генотипов и аллелей C282Y и H63D гена HFE у пациентов с НАЖБП и сравнивали с результатами, полученными при обследовании группы сравнения (популяционной).

В главе 4 анализируются результаты и обобщаются результаты целенаправленного молекулярно-генетического обследования у 454 человек, в ходе которого оценивали частоту мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE у пациентов с НАЖБП и сравнивали с результатами, полученными при обследовании у лиц общей популяции. Результаты диссертационной работы хорошо представлены и проанализированы. Достоинством работы является то, что впервые установлено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени нарушения в обмене железа преимущественно регистрируются на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые показано, что более выраженные нарушения порфиринового обмена преимущественно регистрируются у пациентов с мутациями в гене HFE. В структуре латентных и/или неклассифицированных нарушений порфиринового обмена впервые верифицирован биохимический синдром уропорфирурии и комбинированные нарушения. Впервые в результате проведенной комплексной оценки состояния порфиринового обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени констатируется, что наиболее информативным является определение экскреторного профиля показателей порфиринового обмена: предшественников порфиринов (аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) и фракций порфиринов (уропорфирин и копропорфирин). Каждый вариант расстройств имеет качественные и количественные изменения. Показано, что расстройства липидного обмена выявлены у всех обследованных пациентов и не зависят от наличия мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые установлено, что

инсулинорезистентность и гиперинсулинизм более выражены у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени на фоне мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE. Впервые выявлено наличие взаимосвязи инсулинорезистентности, нарушений порфиринового обмена и носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. В диссертационной работе 5 выводов, основанных на объективных данных, полученных лично автором, хорошо сформулированных и достоверных. Не вызывает сомнения современная статистическая обработка полученных результатов и использование высокоточных методов исследования.

Содержание автореферата соответствует материалам, представленным в диссертации, а основные результаты позволяют сделать обоснованные выводы, отражающие суть проведенного исследования. Результаты исследования доложены на Всероссийских и международных форумах.

В порядке обсуждения, хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Почему для изучения был выбран ген HFE и мутации по аллелям C282Y и H63D?
2. Обнаруженные биохимические синдромы нарушений порфиринового обмена как влияют на течение неалкогольной жировой болезни печени?
3. Были ли обнаружены особенности в течении сопутствующей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС) у пациентов с мутацией гена HFE и аллелям C282Y и H63D?

Следует отметить, что замечания носят непринципиальный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кондратовой Марии Александровны «Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE и особенности обменных нарушений», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача - 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, метаболических нарушений. В результате проведенного исследования

выявлена высокая частота нарушений порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Кондратовой Марии Александровны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

заведующий кафедрой внутренние болезни
«Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Новосибирский национальный
исследовательский государственный
университет»
доктор медицинских наук, профессор

Солд

Г.С. Солдатова

«Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Новосибирский национальный
исследовательский государственный
университет», 630090, Новосибирская область,
г.Новосибирск, ул. Пирогова, 2
Телефон +7 (383) 330 32 44,
E-mail:rector@nsu.ru

