

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Гаскиной Тамары Константиновны на диссертацию Кондратовой Марии Александровны «Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE и особенности обменных нарушений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа Кондратовой М.А. посвящена актуальной проблеме – изучению генетических мутаций при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие ассоциации между полиморфизмом аллелей C282Y и H63D гена HFE и риском развития НАЖБП является недостаточно изученным и спорным. Не изучен также и механизм этой ассоциации, особенно на уровне метаболических нарушений. Последние играют важную роль в развитии НАЖБП. Ведущими метаболическими расстройствами в этиопатогенезе НАЖБП рассматривают нарушения липидного и углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности (ИР). Важное значение в развитии НАЖБП отводится также дисметаболизму железа. Имеющиеся в литературе немногочисленные сведения о состоянии порфиринового обмена при заболеваниях печени, носят разноплановый характер. Расстройства порфиринового обмена при хронических диффузных заболеваниях печени обнаруживаются преимущественно на стадии цирроза печени. Нарушению этого вида обмена при НАЖБП посвящены единичные исследования. Поэтому важность и своевременность данной работы не вызывает сомнений.

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 с установленным диагнозом НАЖБП. На основании анализа случайной выборки жителей г.

Новосибирска (группа здоровых добровольцев), была сформирована группа сравнения (подобрана по возрасту в соотношении примерно 1 : 3 – 1 случай : 3 контроль), в группу включено 342 человек. Все обследованные были европейской расы. 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 написана в классическом виде, изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 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. Научная новизна в диссертационной работе Кондратовой М.А. сомнений не вызывает, что очень четко отражают полученные в ходе исследования данные. 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 уропорфиринурии 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 основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, необходимых для

разработки новых подходов в области диагностики обменных нарушений при НАЖБП.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация построена по классическому образцу, написана в традиционном стиле в соответствии с необходимыми требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. 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 сформулирована конкретно, соответствует теме и заявленной специальности. Для решения поставленной цели определено 3 задачи. Методология исследования четко продумана, уровень методического обеспечения современен, каждый из этапов исследования является логическим продолжением предыдущего. Положения выносимые на защиту хорошо сформулированы, содержат наиболее важные результаты и в полной мере доказаны автором.

Литературный обзор, представленный автором, достаточный, отражает современное состояние проблемы. Данный раздел работы основан на современной научной литературе последних 10-15 лет, преобладает зарубежная литература. 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. Работа выполнена на достаточном клиническом и экспериментальном материале: использованы данные обследования 112 больных с НАЖБП и 342 человек общей популяции (группа сравнения). У всех пациентов получено письменное информированное согласие для проведения исследования. Методы исследования современны, в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Статистический

анализ проведен грамотно.

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). Детально анализируются особенности обменных нарушений: углеводного, липидного, порфиринового, железа. Показано, что при наличии мутаций гена HFE наблюдаются более значимые нарушения в обмене железа и порфиринов, а индекс инсулинорезистентности HOMA-IR значительно выше.

В главе 4 «Обсуждение результатов исследований» анализируются 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. Доказывается необходимость проведения у пациентов НАЖБП генотипирования, в частности определение мутаций 282Y и 63D гена HFE, что позволяет регистрировать более выраженные метаболические расстройства и свидетельствовать о возможном неблагоприятном течении НАЖБП.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. В диссертационной работе 5 выводов, которые отражают положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, они аргументированы и достоверны. Выводы основаны 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 целом работа написана грамотным научным языком, однако содержит некоторые стилистические погрешности. Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Вами обнаружены корреляционные связи между показателями порфиринового обмена и интегральным показателем инсулинорезистентности индексом HOMA-IR. Вопрос. Являются ли порфирины фактором риска для манифестации и прогрессирования инсулинорезистентности?

2. У обследованных Вами пациентов часто обнаруживались критерии метаболического синдрома. Вопрос. Какие особенности проявления метаболического синдрома наблюдаются при наличии мутаций гена HFE по аллелям C282Y и H63D?

3. При неалкогольной жировой болезни печени нередко наблюдается активность показателей цитолиза, гипербилирубинемия и др. Вопрос. Как часто и какова степень выраженности этих нарушений функции печени на фоне мутаций гена HFE по аллелям C282Y и H63D?

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.

Гастроэнтеролог консультативного отдела
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
Городская клиническая больница № 1
г. Новосибирск
доктор медицинских наук

Тас

Гаскина Т.К

«Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
Городская клиническая больница № 1 г. Новосибирск», 630047, г.Новосибирск,
ул. Залесского 6, кор. 7. Телефон +7 (383) 226-16-85, E-mail: info@cityhosp.nsc.ru

Сергей Гаскин
Удостоверено
начальником отдела кадров



Сергей Гаскин
12.12.2017г