

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru

02.11.2022 № 9403
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
и.о. Ректора ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский
университет имени академика Е.А.
Вагнера» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Минаева Наталья Витальевна



« 2 » ноября 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Кузнецовой Елены Анатольевны на тему «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны, заключающаяся в исследовании изменений гормонального статуса у мужчин молодого и среднего возраста с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, поиске лабораторных методов диагностики данных изменений, является безусловно актуальной и своевременной. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) может быть диагностирована при наличии доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие сахарного диабета 2 типа, признаки метаболической дисрегуляции (Маев И.В, Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., 2022). МАЖБП поражает примерно 25% взрослого

населения, при этом чаще встречается у мужчин. Основным фактором риска этого заболевания является ожирение. Тяжесть МАЖБП оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза печени. Установлено, что МАЖБП является фактором риска развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, желчнокаменной болезни, колоректальной опухоли, атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца, более тяжелого течения бронхиальной астмы. Известна взаимосвязь висцерального ожирения, метаболического синдрома и мужского гипогонадизма. Получение достоверных маркеров диагностики патологических изменений метаболизма остается важной задачей биохимии. Для выявления дефицита андрогенов у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени автор предлагает неинвазивный метод - определение свободного тестостерона в слюне. Неинвазивное получение ротовой жидкости безболезненно и атравматично в любом возрасте. Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны посвящена актуальной научной проблеме: оптимизации диагностики нарушений андрогенного статуса у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии: № АААА-А17-117060610055-4 (2016–2021 гг.), № 121110900082-3 (2021–2026 гг.) «Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний» и комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней: № АААА-А18-118062590124-7 (2017–2021 гг.), № 122070700039-5 (2022-2026 гг.)

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые обоснована диагностическая значимость исследования свободного тестостерона в слюне для выявления андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Установлено, что определение тестостерона в слюне, полученной вечером, обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, чем определение его в слюне, собранной утром. При этом показано, что с показателями общего свободного расчетного тестостерона тесно коррелирует тестостерон вечерней порции слюны. По результатам регрессионного анализа установлено наличие предикторов, влияющих на уровень общего тестостерона: возраст и сексстероид-связывающий глобулин. Самым значимым предиктором дефицита общего тестостерона оказалось уменьшение уровня сексстероид-связывающего глобулина, связанное со стеатозом печени. Определены особенности изменений андрогенного статуса у мужчин молодого и среднего возраста с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени фиброза печени. Установлено, что при увеличении степени фиброза печени увеличивается секреция сексстероид-связывающего глобулина, но уменьшается концентрация свободного расчетного тестостерона сыворотки крови и свободного тестостерона в вечерней порции слюны. Показано, что при ожирении и метаболически ассоциированной жировой болезни печени определение содержания кортизола в полученной вечером слюне может служить маркером функционального гиперкортицизма. При этом выявлены обратные корреляционные взаимосвязи уровня кортизола и тестостерона в полученной вечером слюне.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Проведенное исследование позволило дополнить знания о нарушениях метаболизма, гормонального статуса у мужчин молодого и среднего возраста

с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и о зависимости этих изменений от степени фиброза печени. Практическая ценность работы заключается в том, что автором предложен высокоспецифичный неинвазивный метод выявления андрогенного дефицита путем определения в вечерней порции слюны свободного тестостерона, уровень которого статистически значимо не отличается от показателей расчетного тестостерона сыворотки крови. Предложенный способ диагностики прост в исполнении и доступен для широкого применения в биохимических лабораториях. Для оценки наличия и степени выраженности фиброза печени у мужчин с признаками висцерального ожирения при снижении свободного расчетного тестостерона, снижении свободного тестостерона в вечерней порции слюны и увеличении концентрации сексстероид-связывающего глобулина рекомендуется проведение ультразвуковой эластометрии печени.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в разработке дизайна исследования, провела поиск и анализ литературных источников, анкетирование пациентов для выявления клинических симптомов андрогенного дефицита, готовила кровь и слюну к автоматизированному исследованию биохимических параметров, проводила статистическую обработку полученных данных, подготовила текст и иллюстративный материал диссертации, принимала участие в составлении выводов, практических рекомендаций, написании статей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Новые сведения о нарушениях гормонального статуса и их диагностике при МАЖБП у мужчин могут быть внедрены в образовательные программы подготовки студентов и последипломного образования специалистов, а также использоваться в работе специализированных учреждений медицинского профиля. Обоснована целесообразность определения в слюне свободного вечернего тестостерона для диагностики гипогонадизма у мужчин при

ожирении и МАЖБП. Результаты работы Кузнецовой Е.А. могут быть использованы при проведении скрининговых обследований репродуктивного здоровья мужчин, в медицинских организациях, занимающихся диагностикой и лечением мужского бесплодия (центры планирования семьи, клиники семейного здоровья, клиники репродукции и вспомогательных репродуктивных технологий).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Обоснованность научных положений подтверждается корректной постановкой исследования и тщательной детальной интерпретацией полученных результатов. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений. Основную группу составили 125 мужчин с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, в контрольную группу вошли 30 здоровых мужчин. В зависимости от наличия и степени фиброза печени пациенты основной группы поделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты с отсутствием фиброза или легким фиброзом. Вторую подгруппу составили пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени. В сыворотке крови обследуемых определяли показатели углеводного и липидного обменов, маркеры цитолиза и фиброза печени, параметры андрогенного статуса и активности коры надпочечников. В слюне обследуемых утром и вечером определяли концентрацию свободного тестостерона и свободного кортизола. Достаточный объем материала, современные методы исследования и грамотный статистический анализ не позволяют усомниться в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация представлена в 1 томе на 147 страницах, изложена в традиционной форме, состоит из введения, обзора литературы, главы с

описанием материалов и методов исследования, главы с описанием результатов собственных исследований, заключения, включающего обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Введение содержит все необходимые разделы. Цель соответствует теме работы, задачи конкретизируют цель, согласуются с объемом выполненных исследований. Первая глава диссертации «Биохимические механизмы развития метаболических нарушений у мужчин с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени» - литературный обзор, который изложен на 22 страницах и состоит из восьми подглав. Обзор отличается информативностью, логика изложения материала, хороший стиль. Во второй главе детально представлены материалы и методы исследования. Все использованные автором биохимические методы исследования информативны, современны, достаточно точны и адекватны поставленным задачам. Использование пакета современных компьютерных программ статистической обработки позволило автору проанализировать полученные данные. Результаты собственных наблюдений представлены в третьей главе, разделенной на пять подглав, каждая из которых завершается обобщением результатов раздела. В диссертации представлены 34 рисунка и 18 таблиц. Иллюстрации наглядны, хорошо воспринимаются и позволяют выявить динамику показателя. В главе "Заключение" диссертант тщательно обсудила полученные результаты и представила перспективы дальнейших исследований. Работа завершается 5 выводами, которые закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования и имеют важное научное и практическое значение. Представлены аргументированные практические рекомендации. Список литературы включает 236 источников: 42 отечественных и 194 зарубежных источников, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Результаты исследований и теоретические обобщения автора неоднократно докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня. Диссертационная работа носит законченный характер,

оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки. Однако сделанные мною замечания не являются принципиальными и не умаляют значимости данной работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует современным требованиям. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования России.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

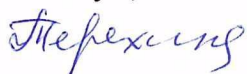
Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны на тему «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по повышению качества диагностики дефицита тестостерона у мужчин с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, что имеет существенное значение для медицины и биохимии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа Кузнецовой Е.А. соответствует требованиям

п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Кузнецовой Е.А. заслушан и утвержден на заседании кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 21 от 1 ноября 2022 г.).

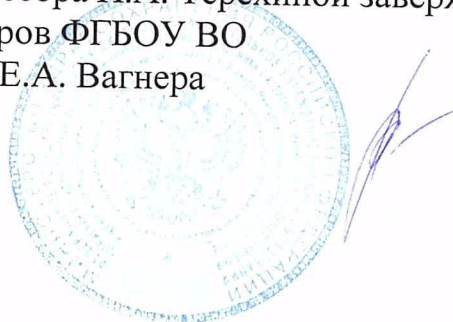
Заведующая кафедрой биологической химии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермский государственный
медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Наталья Александровна Терехина

Почтовый адрес: Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул.
Петропавловская, 26
тел. +7(342) 217-20-20, веб-сайт: <http://www.pdma.ru/>, e-mail: rector@pdma.ru
e-mail: terekhina@list.ru

Подпись д.м.н., профессора Н.А. Терехиной заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России



И.А. Болотова

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь), назначенной ведущей организацией по кандидатской диссертации Кузнецовой Елены Анатольевны на тему: «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени» по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)262-50-18), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

Полное и сокращённое название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)
Место нахождения	г. Пермь
Почтовый адрес	614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26
Телефон	+7(342)217-20-20
Адрес электронной почты	rector@psma.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https:// psma.ru/
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Минаева Наталия Витальевна - доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей	Минаева Наталия Витальевна - доктор медицинских наук, профессор

<p>организации, утвердившего отзыв ведущей организации</p>	
<p>Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации</p>	<p>Терехина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение, рекомендации для терапевтов, третья версия / Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 1 (185). С. 4-52.</p> <p>2. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением / Макарова Е.Л., Терехина Н.А. // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т.66. № 4. С. 205-209.</p> <p>3. Выраженность воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции при стеатозе и фиброзе печени / Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38. № 4. С. 54- 62.</p> <p>4. Стеатоз печени и желчнокаменная болезнь у больных с морбидным и суперожирением / Котельникова Л.П., Степанов Р.А., Федачук А.Н., Гребенкина С.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 8 (180). С. 45-49.</p> <p>5. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии / Гуляева И.Л., Булатова И.А.,</p>

Пестренин Л.Д. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. Т.64. №4. С. 31-36.

6. Адипокины и белки обмена железа в сыворотке крови беременных с ожирением / Макарова Е.Л., Терехина Н.А. // Acta Naturae. 2019. Т.1. С.93 - 94. II Объединенный научный форум VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Сочи-Дагомыс, 1-6 октября 2019 г.) Научные труды. М., 2019, Т.2, С. 93-94.

7. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях / Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г. // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т.20. №4. С. 78- 82.

8. Предикторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением / Макарова Е.Л., Терехина Н.А. // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т.20. №4. С. 26-29.

9. Влияние ожирения на содержание витамина Д в сыворотке крови беременных / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. // Медицинский алфавит. 2017, Т.№2, Больница – все для ЛПУ, №21, С.37-39.

10. Биохимические показатели слезы и ротовой жидкости – биомаркеры заболеваний / Терехина Н.А., Горячева О.Г., Реук С.Э. // Acta Naturae. Спецвыпуск. 2016. Т.2. С. 244-245. Научные труды V съезда физиологов СНГ, V съезда биохимиков России

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика
Е.А. Вагнера Минздрава России
член-корр. РАН, д.м.н., профессор



О.В. Хлынова

25.10.22