

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора,
заведующей кафедрой общей и клинической биохимии № 1 федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования "Ростовский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Микашинович Зои Ивановны на диссертационную работу
Кузнецовой Елены Анатольевны "Особенности изменений гормонального
статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически
ассоциированной жировой болезнью печени", представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 1.5.4. Биохимия**

Актуальность темы диссертации

Актуальным направлением современных медико-биологических исследований является поиск новых способов неинвазивной диагностики социально-значимой патологии, к которой в частности относятся висцеральное ожирение и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Значимость данных заболеваний обусловлена широкой распространенностью, многогранностью патобиохимических нарушений и высокой коморбидностью. У мужчин висцеральное ожирение и метболически ассоциированная жировая болезнь печени тесно связаны с нарушением баланса стероидных гормонов, в частности, тестостерона. Клиническая симптоматика так называемого функционального гипогонадизма при ожирении у мужчин в молодом и среднем возрасте может отсутствовать или является неспецифичной, поэтому необходимо применение адекватных лабораторных методов диагностики дефицита тестостерона. Несмотря на технические и экономические преимущества исследования свободных форм тестостерона в слюне, этот метод не применяется в широкой клинической практике, что является основанием для дальнейшего изучения данной проблемы. Кроме того в последние годы внимание исследователей сосредоточено на поиске новых неинвазивных маркеров фиброза печени. С учетом выше изложенного рецензируемая диссертационная работа представляется актуальной. Актуальность диссертации Кузнецовой Е.А. подтверждается выполнением ее в рамках комплексных тем научно-исследовательских работ кафедры фундаментальной и клинической биохимии: "Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц,

работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях" (№ АААА-А17-117060610055-4, 2016-2021 гг.), "Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний" (№ 121110900082-3, 2021-2026 гг.) и кафедры пропедевтики внутренних болезней: "Оптимизация методов диагностики и лечения больных кардиологического и эндокринологического профиля" (№ АААА-А18-118062590124-7, 2017–2021 гг.), "Совершенствование методов диагностики и лечения больных терапевтического профиля с учетом коморбидных состояний" (№ 122070700039-5, 2022-2026 гг.).

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Структура и оформление диссертационной работы традиционные. Диссертация содержит 147 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. В диссертации 34 рисунка и 18 таблиц, 236 источников, из которых 42 на русском языке и 194 работ на иностранных языках. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, принятым для квалификационных работ. Результаты исследования и их обсуждение изложены четко и логично.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны исследования, в нём сформулированы цель и задачи исследования, доказана практическая значимость его результатов, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен современным представлениям об особенностях патобиохимии висцерального ожирения у мужчин. Приводятся данные о влиянии ожирения и стеатоза печени на развитие эндокринных нарушений – функционального гипогонадизма и функционального гиперкортицизма – у мужчин, рассматриваются особенности взаимного влияния последних.

Во второй главе охарактеризованы группы обследованных больных, подробно описаны методы лабораторных исследований, а также методы статистического анализа.

Третья глава, состоящая из пяти разделов, посвящена изучению результатов собственных исследований. Диссертантом продемонстрированы общие закономерности и отличительные особенности метаболических, в том числе гормональных, нарушений у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени

фиброза, приводятся доказательства диагностической значимости исследования свободного тестостерона в слюне у данной категории пациентов.

Четвертая глава (заключение) посвящена обсуждению полученных результатов. Результаты исследования показали, что исследование тестостерона в слюне является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики функционального гипогонадизма у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Выводы диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично и чётко. В практических рекомендациях описаны предложения для практического здравоохранения по лабораторной диагностике дефицита тестостерона у мужчин, страдающих метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Диссертация написана ясным и доступным языком. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.

Степень достоверности и новизны полученных автором результатов

В рамках диссертационной работы Кузнецовой Е.А. выполнено комплексное исследование гормонального статуса мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, маркеров цитолиза и фиброза печени, параметров белкового, липидного и углеводного обмена с учетом современных представлений о патобиохимических взаимосвязях изучаемых метаболических нарушений. Определение лабораторных маркеров выполняли в плазме крови, свободные формы тестостерона и кортизола определяли в слюне в утреннее и вечернее время (8³⁰-9⁰⁰ часов и 21³⁰-22⁰⁰ часов), что обеспечило получение максимально объективной информации о состоянии анализируемых звеньев метаболизма у испытуемых мужчин. Исследования проведены с использованием современного биохимического оборудования по общепринятым методикам, что также подтверждает качество планирования и выполнения работы. Использование таких подходов к методической части диссертационной работы Кузнецовой Е.А. характеризует автора как грамотного зрелого научного работника, способного к выполнению поставленных задач и проведению самостоятельного научного поиска в избранном направлении.

Научная новизна обусловлена полученными данными. Впервые у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени проведена комплексная оценка андрогенного статуса в зависимости от стадии фиброза печени. Впервые у данной категории мужчин оценена

возможность исследования свободных форм тестостерона в слюне, установлено, что тестостерон слюны является адекватным маркером андрогенного дефицита при метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин, причем большей чувствительностью и специфичностью обладает исследование тестостерона в вечерней порции слюны. Впервые выявлено, что направленность взаимного влияния изменений концентрации кортизола и тестостерона зависит от времени суток.

Обоснованность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для решения поставленных цели и задач автором выбраны современные методы лабораторных исследований, включая биохимические исследования плазмы крови и слюны, и статистической обработки данных. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений: 155 испытуемых лиц мужского пола, включая 30 относительно здоровых испытуемых лиц контрольной группы и 125 больных, разделенных на 2 группы. Это позволило с использованием непараметрических подходов к статистическому анализу данных сформулировать обоснованные выводы и положения, выносимые на защиту.

Научная и практическая значимость результатов исследования, а также рекомендации по их использованию

Полученные данные, изложенные в диссертационной работе, имеют перспективу использования в теоретических медицинских дисциплинах, таких как биологическая химия и патологическая физиология, а также в клинической медицине – в эндокринологии и лабораторной диагностике.

Практическая значимость работы заключается в обосновании использования исследования свободного тестостерона в слюне в широкой клинической практике для диагностики андрогенного дефицита на фоне метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин.

Внедрение результатов исследования

Разработанные в диссертации положения внедрены в педагогический процесс на кафедре фундаментальной и клинической биохимии и на кафедре пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные практические результаты диссертации

внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская клиническая больница № 1 г. Краснодара" Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Полнота опубликования основных результатов исследования

По материалам диссертации всего опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в центральной медицинской печати, рекомендованной Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Съезде биохимиков России, X Российском симпозиуме "Белки и пептиды", VII Съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 2021), научно-практической конференции с международным участием "Биохимия XXI века" (Краснодар, 2021), на международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней» (Фергана, 2022).

Замечания

Существенных замечаний по диссертации Кузнецовой Е.А. нет. В диссертации встречаются стилистически неудачные фразы, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом.

Вопросы:

1. Что Вы понимаете под терминами: "расчетный тестостерон" и "биодоступный тестостерон"?
2. Каким методом Вы оценивали диагностическую значимость исследования "свободного тестостерона" слюны?
3. Как Вы можете объяснить причину увеличения концентрации кортизола слюны, полученной вечером, и уменьшение концентрации кортизола слюны, полученной утром?
4. Каковы основные биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Кузнецовой Елены Анатольевны "Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 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, (861) 262-50-18)

| № | Фамилия Имя Отчество | Год рождения, гражданство | Место основной работы (название, организации, ведомство, город, занимаемая должность) | Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена ученая степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей работников, № свидетельства | Учёное звание | Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности) |
|---|-----------------------------|----------------------------------|---|---|---------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | Микашинович Зоя Ивановна | 1943, Российская Федерация | федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ | доктор биологических наук, (03.01.04 - биохимия и 14.03.03 - патологическая физиология), ДТ№ 001692 | профессор | — |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | | | Минздрава России), г. Ростов-на-Дону, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии №1 | | |
| а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science, Scopus, а также специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX | 1. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 663-668. 2. Влияние статинов (зокора) на кислородзависимые процессы в мышечной ткани и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией / З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Е.С. Белоусова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 110-116. | | | | |
| б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании библиографической базы данных научных публикаций российских ученых - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ) | 1. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика / Н.Р. Телесманич, З.И. Микашинович, М.А. Коновальчик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7 (203). – С. 177-184. 2. Анализ метаболических изменений в митохондриях печени и эритроцитах при эссенциальной гиперхолестеринемии у крыс / З.И. Микашинович, И.А., Семенец, А.В. Ромашенко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 12. – С. 36-41. 3. Информативность изменений уровня IGE к инсулину при нарушениях углеводного обмена / Н.Р. Телесманич, М.А. Коновальчик, З.И. Микашинович // Ученые записи Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 177-189. 4. Влияние хронической алкоголизации на функционально-метаболические взаимоотношения печени и мышц, модель их коррекции / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, Е.В. Успенская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 42-50. 5. Сравнительный анализ метаболических изменений в эритроцитах при длительном введении симвастатина и розувастатина в эксперименте / З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 51-55. 6. Новые возможности лабораторной диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии / З.И. Микашинович, А.В. Летуновский, А.В. Ромашенко // Вестник Биомедицина и социология. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 45-48. | | | | |

| | |
|--|-----|
| в) Общее число ссылок на публикации научного руководителя в РИНЦ | 674 |
| г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции) | нет |
| д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности (указать выходные данные, тираж) | нет |
| е) Препринты, размещенные в международных исследовательских сетях (указать электронный адрес размещения материалов) нет | нет |

Официальный оппонент:
 Заведующий кафедрой общей и
 клинической биохимии №1
 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
 доктор биологических наук, профессор

Подпись З.И. Микашинович заверяю:
 Ученый секретарь ученого совета
 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
 доктор медицинских наук, доцент

«18» 09 2022 г.



Зоя Ивановна Микашинович

Наталья Германовна Сапронова