

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Кузнецовой Елены Анатольевны «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени», представленную в специализированный диссертационный совет 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

### Актуальность темы диссертации

Современной тенденцией клинической медицины и фундаментальных разработок является акцент на разработку и внедрение неинвазивных лабораторных диагностических маркеров и возможность их использования в конкретных клинических ситуациях параллельного развития нескольких заболеваний. «Мужской» тип ожирения сопровождается развитием сложной метаболической дисфункции с вовлечением в патогенез печени, сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Поэтому не вызывает сомнений актуальность рецензируемой диссертационной работы, направленной на определение особенностей изменений гормонального статуса мужчин, страдающих метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на различных стадиях фиброза, и повышение качества диагностики данных изменений. Актуальность диссертации Кузнецовой Е.А. также подтверждается выполнением ее в рамках комплексных тем НИР кафедры фундаментальной и клинической биохимии № АААА-А17-117060610055-4 (2016-2021 гг.) «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», № 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.) «Оптимизация методов диагностики и лечения больных кардиологического и эндокринологического профиля», № 122070700039-5 (2022-2026 гг.) «Совершенствование методов диагностики и лечения больных терапевтического профиля с учётом коморбидных состояний» в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и новизны полученных автором результатов**

Новизна диссертационной работы Кузнецовой Е.А. прежде всего обусловлена подходом к комплексной оценке гормональных изменений, у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени фиброза, поскольку по данным отечественной и зарубежной литературы ранее аналогичные исследования не проводились. В рамках выполненной работы в соответствии с разработанным дизайном в сыворотке крови и у мужчин определялись параметры углеводного, липидного, белкового обмена, маркеров цитолиза и фиброза печени; уровни тестостерона и кортизола исследовались в крови и слюне. Достоверность полученных данных подтверждена сравнением группы мужчин с абдоминальным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени с контрольной группой, представленной здоровыми испытуемыми мужчинами.

Использование таких подходов к методической части диссертационной работы Кузнецовой Елены Анатольевны, характеризует автора как грамотного зрелого научного работника, способного к выполнению поставленных задач и проведению самостоятельного научного поиска в избранном направлении.

Полученные данные не только дополняют представления о патофизиологии метаболических нарушений, развивающихся у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на фоне

ожирения, но и демонстрируют возможности применения метода определения свободного тестостерона в вечерней порции слюны для диагностики андрогенного дефицита.

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

Для решения поставленных цели и задач автором выбраны современные биохимические методы исследования, статистический анализ данных выполнен с учетом общепринятых стандартов медико-биологических исследований. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений (155 испытуемых лиц, разделенных на 3 группы).

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

Полученные данные, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы как в фундаментальных областях (биологическая химия, патологическая физиология), так и в клинической медицине (клиническая лабораторная диагностика, эндокринология, гастроэнтерология). Предложенные практические рекомендации по лабораторной диагностике дефицита тестостерона на фоне метаболически ассоциированной жировой болезни печени, имеют перспективу широкого использования в клинической медицине и способны повысить эффективность диагностического процесса в эндокринологической и гастроэнтерологической практике.

### **Степень завершенности и качество оформления диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена логично, имеет следующую структуру: введение, кратко излагающее суть работы, обзор литературы (глава 1, на 23 страницах), дающий полное представление о состоянии тематики исследования, описание материалов и методов исследования (глава 2, на 15 страницах), результатов собственных исследований (глава 3 на 44 страницах, состоящая из пяти основных

разделов), с кратким обсуждением полученных результатов в главе 4 (заключение, на 13 страницах), 5 выводов и 2 практические рекомендаций. Работа изложена на 147 странице машинописного текста, иллюстрирована 34 графическими диаграммами и включает 18 таблиц. Список литературы содержит всего 236 источников, из которых 42 – отечественной литературы и 194 – зарубежных авторов.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений г. Краснодара. Научные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре фундаментальной и клинической биохимии и на кафедре пропедевтики внутренних болезней, а также в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### **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. Анализ печатных работ показал, что основные результаты диссертационных исследований были представлены в них в полном объёме.

Автореферат очень хорошо написан и оформлен (стиль изложения, последовательность, иллюстрации). Он полностью отражает основное содержание диссертации и позволяет объективно оценить работу.

### **Замечания по оформлению диссертации**

Замечаний по оформлению и содержанию работы нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы и опечатки, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом.

Вопросы:

1. Могут ли результаты проведенного исследования (регрессионного анализа, например) в дальнейшем использоваться для разработки новых методов скрининга МАЖБП / стадии фиброза при МАЖБП (как альтернатива или дополнение шкал HAIR, NICE, BARD, NFS, индексов FLI, FIB-4, APRI и т.д.)?

2. Согласно современным рекомендациям, автор в работе использует термин МАЖБП, но в некоторых случаях (например, вывод №3, практическая рекомендация №1, положение, выносимое на защиту №4) возвращается к термину «неалкогольная жировая болезнь печени». Почему в данных случаях это необходимо?

3. Какие данные подтверждают положения о тестостероне слюны как маркере изменения метаболизма стероидов при ожирении и МАЖБП?

4. Как можно объяснить взаимосвязи между продукцией кортизола и тестостерона при МАЖБП?

5. Пожалуйста, уточните какие данные дают основания для выводов (положение, выносимое на защиту №2) о прогрессировании фиброза печени? Необходимо ли для этого проспективное наблюдение? Например, контроль модуля эластичности печени (эластометрия) исходно и через год в динамике, для оценки прогрессии?

6. Какова методология исключения пациентов, злоупотребляющих алкоголем в рамках Вашего исследования?

### Заключение

Диссертационная работа Кузнецовой Елены Анатольевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным автором лично под руководством доктора биологических наук, доцента Е.Е. Есауленко. Диссертация содержит новые достоверные данные, имеющие как теоретическое, так и практическое значение для биохимии, патологической физиологии, лабораторной диагностики, эндокринологии и гастроэнтерологии (гепатологии). В работе предложено определение тестостерона в вечерней

слоне для диагностики функционального гипогонадизма и использование параметров андрогенного статуса в качестве косвенных маркеров фиброза печени у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кузнецовой Е.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заведующий кафедрой  
Биохимии имени Р.И. Лифшица  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук,  
доцент

  
Синицкий Антон Иванович

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. 8(351)232-74-76,  
sinitskiyai@yandex.ru

16.11.22



## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Кузнецовой Елены Анатольевны на тему: «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени» на соискание учёной 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, ул.М. Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	Синицкий Антон Иванович	РФ	Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица федерального государственного бюджетного образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский	Доктор медицинских наук 1.5.4. Биохимия	доцент	

			<p>государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>			
<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных WebofScience и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>1. Кардиометаболический профиль у молодых со стеатозом печени / Чулков В.С., Панкова Е.Д., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С., Мартынов С.А., Сеницкий А.И. // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 5-2. С. 41.</p> <p>2. Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на функциональное состояние митохондрий печени крыс <i>in vitro</i> / Сеницкий А.И., Кочкина О.Т., Гробовой С.И. // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 1. С. 8-12.</p> <p>3. Метаболические биомаркеры кардиометаболических нарушений у лиц молодого возраста с нормальной массой тела и ожирением / Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С., Мартынов С.А., Ткаченко П.Е., Сеницкий А.И. // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 5-2. С. 46.</p> <p>4. Использование суспензии гепатоцитов в качестве биоматериала для экстракорпоральных систем поддержки печени / Рябинин В.Е., Полевщикова Е.Е., Попков П.Н., Пушкарев С.А., Сеницкий А.И., Стасюк А.А., Платковский П.О. // Медицинская техника. 2017. № 4 (304). С. 5-7.</p>					
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий</p>	<p>1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на моноаминоксидазную активность гиппокампа крыс с аллоксановым диабетом / Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56. № 1. С. 13-23.</p>					



2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз и содержание моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом / Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 2. С. 161-172.

3. Антагонистическое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в отношении адреналина и их влияние на адреналинемию и гликемию при экспериментальном сахарном диабете / Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83. № 7. С. 13-21.

4. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом / Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 3. С. 226-238.

Официальный оппонент:  
Заведующий кафедрой Биохимии имени Р.И. Лифшица  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук,  
доцент

28.09.22



А.И. Сеницкий

ЗАВЕРЯЮ  
руководитель управления кадров  
Т.В. Казакова  
20\_\_ г.