

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.12.2022 г. №20

О присуждении Кузнецовой Елене Анатольевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 30.09.2022 г., протокол №18, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Кузнецова Елена Анатольевна, 1980 года рождения. В 2003 году окончила Кубанскую государственную медицинскую академию. Работает ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский

государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фундаментальной и клинической биохимии.

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Есауленко Елена Евгеньевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Микашинович Зоя Ивановна (гражданка России), доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, заведующая кафедрой;

2. Синицкий Антон Иванович (гражданин России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, в своем положительном заключении, подписанном Терехиной Натальей Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой биологической химии, указала, что "диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой..., соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия".

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 5 работ. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 5, 31, 80; материалы и тезисы центральных или всероссийских научных конференций – 4, 17, 82. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет / Е.А. Кузнецова, А.С. Адамчик, Н.П. Гончаров, Г.В. Кацья // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, №1. – С. 28-33.

2. Кузнецова, Е.А. Биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е.А. Кузнецова, Е.Е. Есауленко, И.М. Быков // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т. 11, №. 4. – С. 98-105.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Гильманова Александра Жановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Эльбекьян Карине Сергеевны, доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой общей и биологической химии диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и

признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработан** новый подход к диагностике дефицита андрогенов при метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) у мужчин, позволяющий повысить информативность исследования слюны; **предложены** оригинальные суждения об особенностях изменений гормонального статуса при ожирении у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от степени фиброза печени на фоне МАЗБП; **доказана** диагностическая значимость использования саливарных показателей для выявления изменений стероидного профиля при МАЗБП у мужчин; **введены** новые представления о взаимосвязи функционального гипогонадизма и функционального гиперкортицизма у мужчин с МАЗБП.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие имеющиеся представления об особенностях патогенеза гормональных нарушений, возникающих у мужчин с висцеральным ожирением и МАЗБП; **применительно к проблематике диссертации** результативно использован комплекс современных методов исследования, в том числе клинических, лабораторных и статистических; **изложены** доказательства взаимосвязи лабораторных параметров андрогенного статуса с изменениями эластометрического коэффициента жесткости печени; **раскрыты** особенности формирования дефицита тестостерона в зависимости от стадии фиброза печени и приведены данные о ведущей роли печени в развитии функционального гипогонадизма при висцеральном ожирении у мужчин; **изучены** возможности исследования концентрации свободного тестостерона в слюне в вечернее время совместно с определением концентрации кортизола для диагностики функционального гипогонадизма и гиперкортицизма у мужчин с ожирением и МАЗБП; **проведена модернизация** существующих подходов к лабораторной оценке андрогенного статуса мужчин молодого и среднего

возраста с МАЖБП.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработаны и внедрены** предложения по оптимизации лабораторной диагностики андрогенного дефицита у мужчин с МАЖБП с использованием неинвазивного метода исследования свободного тестостерона в вечерней порции слюны; **определены** дальнейшие перспективы использования параметров андрогенного статуса – сексстероид-связывающего глобулина, свободного тестостерона – для разработки интегральных индексов фиброза печени у мужчин с ожирением; **создана** система практических рекомендаций по лабораторной диагностике дефицита тестостерона у мужчин с МАЖБП; **представлены** аргументы о целесообразности включения исследования тестостерона в вечерней порции слюны в алгоритмы диагностики гипогонадизма у мужчин с ожирением и МАЖБП.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на достоверных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными современными данными по теме диссертации; **идея** базируется на анализе клинической и лабораторной медицинской практики, а также обобщении передового опыта специалистов в области биохимии; **использованы** данные современных методов исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора, обработки первичной информации и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, включая обработку и интерпретацию полученных лабораторных данных, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и 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 уменьшения концентрации кортизола слюны, полученной утром?

4. Каковы основные биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени?

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

6. Согласно современным рекомендациям, автор в работе использует термин "метаболически ассоциированная жировая болезнь печени", 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?

7. Какие данные подтверждают положения о тестостероне слюны как маркере изменения метаболизма стероидов при ожирении и метаболически ассоциированной жировой болезни печени?

8. Как можно объяснить взаимосвязи между продукцией кортизола и тестостерона при метаболически ассоциированной жировой болезни печени?

9. Пожалуйста, уточните какие данные дают основание 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?

10. Какова методология исключения пациентов, злоупотребляющих

алкоголем в рамках Вашего исследования?

Соискатель Кузнецова Е.А. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим из них:

1. Расчетный тестостерон, точнее расчетный свободный тестостерон – концентрация свободного, не связанного с белками, тестостерона в сыворотке крови, рассчитанная по формуле, разработанной Vermeulen и др. с помощью интернет-калькулятора. Данный математический алгоритм учитывает измеренные концентрации общего тестостерона, сексстероид-связывающего глобулина и альбумина в крови. "Биодоступный" тестостерон также является расчетным показателем, определяемым с помощью того же интернет-калькулятора. Термином "биодоступный тестостерон" обозначают свободную, не связанную с белками фракцию тестостерона сыворотки крови и фракцию, связанную с альбумином, так как эта связь непрочная: тестостерон способен быстро диссоциировать из связи с альбумином и оказывать свое биологическое действие.

2. Диагностическая значимость исследования свободного тестостерона слюны оценивалась с помощью нескольких статистических методов: это сравнительный анализ различных методов исследования свободного тестостерона (а именно, расчет концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови, определение концентрации свободного тестостерона в слюне утром и вечером); далее – это корреляционный анализ, а также расчет чувствительности и специфичности.

3. Повышение концентрации кортизола в слюне в вечернее время (в 23⁰⁰) является признаком эндогенного гиперкортицизма, в том числе и функционального гиперкортицизма при ожирении и метаболическом синдроме и его определение широко используется в клинической практике. Что касается утреннего кортизола слюны, в литературе есть единичные данные о его снижении при метаболическом синдроме, что объясняется атипичной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушениями

ритма секреции кортизола. Наше исследование показало взаимосвязь утреннего и вечернего кортизола не только с традиционными компонентами метаболического синдрома, но и с уровнем тестостерона у мужчин.

4. Существует несколько механизмов развития дефицита тестостерона у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Основным является снижение продукции сексстероид-связывающего глобулина в печени, что приводит к снижению уровня общей фракции тестостерона, так как сексстероид-связывающий глобулин является своеобразным депо тестостерона. Одновременно повышается уровень свободной фракции тестостерона, что приводит к подавлению синтеза лютеинизирующего гормона и снижению активности клеток Лейдига. Большую роль играет повышение провоспалительных гепатоцитокинов, также угнетающих продукцию лютеинизирующего гормона. Кроме того, синтез лютеинизирующего гормона подавляется эстрадиолом, в большем количестве образующимся в жировой ткани при ожирении.

5. Полученные регрессионные модели могут использоваться в дальнейшем для разработки новых методов скрининга метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин. Для того, чтобы экстраполировать результаты регрессионного анализа, мы планируем проведение дополнительных исследований в различных группах пациентов.

6. Это не было необходимостью, в настоящее время данные термины взаимозаменяемы. Несмотря на введение новой терминологии в 2020 году, все же в некоторых современных рекомендациях, например в рекомендациях российского научного общества гастроэнтерологов и научного общества терапевтов, изданных в 2021 году, продолжает использоваться термин "неалкогольная жировая болезнь печени". Эксперты – составители настоящих клинических рекомендаций, выражая полное согласие с концепцией метаболически ассоциированной жировой болезни печени, тем не менее рекомендуют в повседневной практической деятельности использовать утвержденные ВОЗ соответствующие коды нозологических форм.

7. Данное утверждение основывалось на том, что в нашем исследовании сравнивались два метода определения свободного тестостерона – расчетный и саливарный. Для математического метода используется измеренный уровень общего тестостерона, сексстероид-связывающего глобулина и альбумина, однако он не может учитывать другие факторы, влияющие на уровень свободного тестостерона, например скорость его диссоциации из связи с альбумином, влияние других метаболических параметров. Также он не может учитывать чувствительность андрогеновых рецепторов и сродство сексстероид-связывающего глобулина к андрогенам.

8. В литературе кортизол и тестостерон рассматриваются как антагонисты. При увеличении уровня кортизола подавляется выработка тестостерона как за счет торможения выработки лютеинизирующего гормона, так и за счет прямого воздействия на клетки Лейдига. Тестостерон в свою очередь способен подавлять выработку адренокортикотропного гормона в гипофизе и соответственно выработку кортизола в надпочечниках. Однако антагонистические взаимодействия в нашем исследовании были выявлены только между вечерним кортизолом слюны и тестостероном. Вероятно, снижение уровня тестостерона при увеличении концентрации кортизола в вечерние часы и, наоборот, повышение концентрации тестостерона совместно с уровнем кортизола утром является следствием тех же причин, которые обусловили разную направленность корреляций кортизола и основных показателей метаболического синдрома в зависимости от времени суток, а именно, аномальной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

9. Действительно, для выявления прогрессирования фиброза необходимо динамическое наблюдение пациентов. Но в данном случае подразумевалась не отрицательная динамика, а увеличение степени фиброза, основанное на исследовании подгрупп пациентов с различной степенью фиброза.

10. Нами проводился опрос, сбор анамнеза и анкетирование. В анкете содержались вопросы о частоте приемов алкоголя в неделю, виде и количестве

принимаемого алкогольного напитка. Исключались пациенты, принимающие алкоголь в гепатотоксичных дозах. Согласно рекомендациям, приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин.

На заседании 06.12.2022 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития биохимии – оптимизация лабораторной диагностики дефицита тестостерона у мужчин с ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени – присудить Кузнецовой Е.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук
профессор

Быков
Илья Михайлович

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор



Лапина
Наталья Викторовна

06.12.22