



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)
Первомайская ул., 106,
г. Екатеринбург, 620049
Тел./факс (343) 374-00-70
e-mail:secretar@iip.uran.ru

26.04.2022 № 1638/02-89

На № _____ от _____

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, д.ф.-м.н., профессор
Соловьёва О.Э. Соловьёва
«*df*» апреля 2022 года



ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Мифтаховой Альбины Мавлетьяновны на тему «Патофизиологические закономерности развития стеатоза печени как основа разработки новых подходов к диагностике и лечению (экспериментально-клиническое исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.3.3 патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

В последние десятилетия стеатоз, или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), является широко распространённым заболеванием, что связано с увеличением доли населения с избыточным весом. НАЖБП при ожирении существенно повышает риск развития таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания, влияя таким образом на продолжительность и качество жизни больных. Исходами прогрессирующего неалкогольного стеатоза и стеатогепатита являются фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Известно, что НАЖБП ассоциирована с ожирением и избыточной массой тела. Однако установлено, что почти 25 % пациентов с НАЖБП относятся к категории лиц с нормальной и низкой массой тела, при этом смертность

среди таких больных такая же, как и в когорте пациентов с ожирением. Патогенез НАЖБП сложен и включает большое количество патофизиологических механизмов. Поэтому современным и перспективным является выявление генов предрасположенности к НАЖБП, что поможет стратифицировать риски у таких пациентов и способствовать выявлению новых терапевтических целей при разработке лекарственных препаратов для лечения данной категории больных. Растущая распространенность НАЖБП и связанных с ними факторов риска развития осложнений, трудности диагностики и отсутствие на сегодняшний день достоверных, высокоинформативных маркеров заболевания свидетельствуют об актуальности представленной диссертационной работы. Изучение патофизиологических закономерностей возникновения НАЖБП может в дальнейшем персонифицировать подходы к диагностике и лечению больных с НАЖБП и разработать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП. Также крайне важен поиск новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания.

Связь с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательской работы в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет» имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой экспериментально-клиническую разработку важной для медицины задачи – уточнения патофизиологических механизмов и генетических рисков разных форм стеатоза печени для обоснования новых подходов к диагностике и гепатопротекции.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Изложение основных результатов диссертации в научной печати

В диссертационной работе впервые представлены данные, характеризующие особенности стеатогенеза (общность и различия) на фоне ожирения, без ожирения (экспериментальная модель) и при вирус-ассоциированном стеатозе печени (пациенты с гепатитом С).

Впервые в экспериментальной модели фруктозинуцированного стеатоза при курсовом введении животным проанализировано влияние листьев *Gynura procumbens* на биометрические и морфофункциональные характеристики печени, установлен гепатопротекторный эффект данного растения, дано патогенетическое обоснование его использования.

Впервые установлено, что дополнительным фактором риска развития стеатоза печени является носительство генотипа AA гена фактора некроза опухоли альфа - 308G/A и генотипа CC гена васкулоэндотелиального фактора роста -634G/C. Впервые разработан и предложен неинвазивный метод диагностики НАЖБП с расчетом индекса стеатоза (ИС) на основе диагностически значимых параметров: индекса массы тела, гамма-глутамилтранспептидазы, васкулоэндотелиального фактора роста и интерлейкина 6 (патент РФ № 2755974, МПК G01N 33/573 (2006.01)).

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных, российских и региональных научных конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК.

Значимость для науки и производства полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Мифтаховой А.М. являются примером исследования в области трансляционной медицины, когда полученные автором результаты могут напрямую транслироваться в клиническую лабораторную практику и терапию НАЖБП. Этот факт определяет практическую значимость работы. Научная значимость работы связана с уточнением патогенетических особенностей разных форм стеатоза печени на фоне ожирения, без ожирения и при вирус-ассоциированном стеатозе печени. Установлены генетические риски развития стеатоза у лиц с ожирением, обоснованы новые подходы к диагностике этого заболевания. Доказано наличие гепатопротекторной активности экстракта *Gynura procumbens*, что демонстрирует перспективность дальнейшего изучения возможности использования этого растения для профилактики и лечения стеатоза печени.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором данные целесообразно использовать при реализации образовательных программ бакалавриата, магистратуры, специалитета, аспирантуры, осуществляющих подготовку студентов и научно-педагогических кадров по биологическим и медицинским специальностям. Материалы, представленные в диссертационной работе, используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, факультетской терапии №1, факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики и общественного здоровья и здравоохранения №2 с курсом информатизации здравоохранения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, а также на кафедре патофизиологии Кировского государственного медицинского университета.

Практические рекомендации, представленные автором, внедрены в практику работы лабораторных подразделений ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ГБУЗ ПК "Городская клиническая больница №2 им. Ф.Х. Грааля", ООО «МедЛабЭкспересс», а также в научно-исследовательскую деятельность научных сотрудников, область интересов которых лежит в сфере иммунологических исследований по клинической патофизиологии.

Результаты и выводы диссертационной работы А.М. Мифтаховой могут быть полезны для специалистов, занимающихся лечением пациентов со стеатозом печени, изучением гепатопротекторных лекарственных средств.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертации обоснованы достаточным объемом проведенных исследований, выполненных с привлечением современных высокотехнологичных методов. Статистический анализ данных выполнен с использованием пакетов прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015, MedCalc®15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016), анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) (В.С. Шелудько и соавт., 2019). Статистические различия между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента при нормальном распределении и *U*-критерию Манна-Уитни для независимых выборок.

Основные положения диссертационной работы, вынесенные на защиту, достаточно весомы и подтверждены результатами диссертационного исследования. Получены новые, статистически значимые данные.

Выводы соответствуют полученным результатам и в полном объеме отражают поставленные цель и задачи. Практические рекомендации обоснованные, логично вытекают из результатов исследования и выводов. Научная новизна исследования несомненна.

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

Диссертационное исследование Мифтаховой А.М. оформлено в соответствии с принятыми требованиями и изложено на 163 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трёх глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и раздела, посвящённого перспективам дальнейшей разработки темы. Список литературы содержит 222 источника, из которых 87 отечественных и 135 иностранных. Текст диссертации проиллюстрирован 26 рисунками и содержит 25 таблиц.

Во введении автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, поставленные для ее реализации, раскрывает новизну и актуальность работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

В главе 1 обзора литературы подробно отражен анализ современного представления об этиологии и патогенезе стеатоза печени различного генеза, возможностях его диагностики и экспериментального моделирования, описаны перспективы применения экстракта листьев *Gynura procumbens* в качестве гепатопротектора

Описание материалов и методов, представленное в главе 2, позволяет осуществить их точное воспроизведение. Применение современных высокотехнологичных методов исследования обеспечивает надежность полученных результатов. Представлен полный дизайн работы, методы статистической обработки полученных результатов

Третья глава посвящена результатам экспериментального исследования, содержит описание групп лабораторных животных, способов применения экстракта листьев

Gynura procumbens, результатов гистологического анализа печеночной ткани, показателей лабораторных тестов. В главе представлены особенности патогенеза неалкогольного стеатоза печени без ожирения согласно данным, полученным в эксперименте.

В четвертой главе работы приведены результаты исследования пациентов с неалкогольным стеатозом печени на фоне ожирения и вторичным стеатозом с вирусным поражением печени. Дается подробная характеристика включенных в исследование пациентов, представлены показатели биохимических тестов и уровня цитокинов, параметры гемостаза, индексы стеатоза и фиброза у пациентов различных групп в сравнительном аспекте. Приведена сравнительная оценка результатов экспериментальной и клинической части исследования, отражено диагностическое значение индекса стеатоза на модели больных неалкогольным стеатозом печени.

Пятая глава содержит анализ ассоциации полиморфизма генов фактора-некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и васкулоэндотелиального фактора роста с развитием неалкогольного стеатоза печени у лиц с ожирением в Пермском крае; а также представлена балльная шкала оценки риска развития стеатоза по результатам исследования.

Работу завершает общее заключение, в котором систематизированы и проанализированы полученные результаты согласно поставленной цели и задачам исследования. Проведен обобщающий анализ данных, завершающийся выводами и практическими рекомендациями. Даны конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки РФ и отражает цель, задачи и методы исследования, основное содержание работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют содержанию диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний в ходе рассмотрении работы не выявлено. Стоит отметить, что при представлении гистологических срезов для их большей информативности выявленную патологию следует указывать стрелками. В тексте

диссертации отсутствует таблица по IL-6 у экспериментальных животных. При обозначении видов растения в ботанической литературе пишут его латинское название для того, чтобы избежать неправильного перевода на другой язык. В тексте автор дает только русское название, что является не совсем точным. Вместо Джинура Прокумбенс следует писать *Gynura procumbens*.

Кроме того, хотелось бы узнать мнение автора по нескольким вопросам, возникшим в ходе ознакомления с работой.

1. Чем Вы можете объяснить столь высокий уровень глюкозы в контрольной группе (здоровые животные)?
2. Выявленное носительство генотипов AA гена *TNF-α* в регионе -308G/A и CC гена *VEGFA* в регионе -634G/C является фактором риска развития НАЖБП для жителей исключительно Пермского края или они универсальны для пациентов любого региона?
3. Какая группа биологически активных веществ, содержащихся в *Gynura procumbens*, оказывает гепатопротективное действие?

Заключение

Диссертация Мифтаховой Альбины Мавлетьяновны «Патогенетическое обоснование новых подходов к диагностике и оценка генетического риска развития стеатоза печени (экспериментально-клиническое исследование)», выполненная под руководством заведующей кафедры патологической физиологии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, доктора медицинских наук, доцента Гуляевой Инны Леонидовны и доктора медицинских наук, доцента Булатовой Ирины Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, касающейся патогенетического обоснования новых подходов к диагностике и оценке генетического риска развития стеатоза печени, что имеет существенное значение для медицины, а именно патологической физиологии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Мифтахова Альбина

Мавлетьяновна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3.- патологическая физиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Мифтаховой А.М. был обсужден и одобрен на совместном заседании лабораторий морфологии и биохимии и иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН, протокол № 4 от «20» апреля 2022 г. Представленное заключение по диссертационной работе Мифтаховой А.М. принято единогласным решением.

Заведующий лабораторией морфологии и биохимии,
заместитель директора по научной работе
ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН,
доктор биологических наук, доцент



И.Г. Данилова

Подпись д.б.н., доцента Ирины Георгиевны Даниловой
ЗАВЕРЯЮ



620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106. Телефон (факс): +7 (343) 374-00-70. E-mail: iip@iip.uran.ru. Адрес в сети Интернет: <https://iip.uran.ru>.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв на диссертацию Мифтаховой Альбины Мавлягьяновны на тему: «Патофизиологические закономерности развития стеатоза печени как основа разработки новых подходов к диагностике и лечению (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ИИФ УрО РАН
Место нахождения организации	г. Екатеринбург ул. Первомайская, д.106
Почтовый адрес	620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д.106
Телефон (при наличии)	8(343)374-00-70
Адрес электронной почты (при наличии)	secretar@iip.uran.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	www.iip.uran.ru
Сведения о лице, утвердившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Директор ИИФ УрО РАН доктор физико-математических наук, профессор Соловьёва Ольга Эдуардовна
Сведения о лице, составившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Заместитель директора по научной работе ИИФ УрО РАН доктор биологических наук, доцент Данилова Ирина Георгиевна
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> Инсулин⁺-клетки и основные транскрипционные факторы (Pdx1, MAFA и Ngn3) в печени животных при экспериментальном моделировании сахарного диабета 1-го и 2-го типа / М. Байкенова, В. А. Черешнев, К. В. Соколова [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57. – № 4. – С. 300-309. – DOI 10.31857/S0044452921030037. Влияние аминопфалгидразида (натрия) на инсулин⁺ и Pdx1⁺-клетки печени крыс при моделировании сахарного диабета I типа / М. Б. Байкенова, К. В. Соколова, И. Ф.

- Гетте, И. Г. Данилова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 68-77. – DOI 10.22138/2500-0918-2021-18-2-68-77.
3. Экспериментальная оценка цитопротекторного действия пробиотических метаболитов и критерии отбора штаммов *Bacillus Subtilis* для конструирования нового иммунотропного биогецатопротектора / Н. А. Забокрицкий // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 167-174. – DOI 10.46235/1028-7221-990-БЕО.
 4. Инсулин-позитивные клетки печени и экзокринной части поджелудочной железы у животных с экспериментальным сахарным диабетом / М. Б. Байкенова, В. А. Черешнев, К. В. Соколова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 6-13. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-6-13.
 5. Иммунопатологические механизмы токсического повреждения печени, тимуса и селезенки / З. А. Шафигуллина, И. Г. Данилова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 4. – С. 75-83. – DOI 10.14427/jirai.2020.4.75.
 6. Иммунофенотипические особенности макрофагов печени и перитонеальной области животных с моделью сахарного диабета 1 типа и их коррекция аминодигидрофалазиндионом натрия *in vitro* / В. А. Поздина, И. Г. Данилова, М. Т. Абидов // Цитология. – 2020. – Т. 62. – № 8. – С. 581-590. – DOI 10.31857/S0041377120080064.
 7. Регенераторный ответ гепатоцитов при диффузном токсическом повреждении / З. А. Шафигуллина, И. Ф. Гетте, И. Г. Данилова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 313-322. – DOI 10.22138/2500-0918-2020-17-4-313-322.
 8. Иммуномодулирующее влияние аминофталгидаза на клетки печени при диффузном токсическом повреждении / З. А. Шафигуллина, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте [и др.] // Токсикологический вестник. – 2019. – № 5(158). – С. 39-44. – DOI 10.36946/0869-7922-2019-5-39-44.
 9. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции / С. Ю. Медведева, З. А. Шафигуллина, И. Г. Данилова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22). – № 2. – С. 861-863.
 10. Влияние иммунной системы на регенераторные процессы печени при остром токсическом гепатите / Н. В. Тюменцева, Ю. С. Храмова, О. С. Арташян, Р. К.

Гафарова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 1298-1303. – DOI 10.31857/S102872210007275-7.

11. Экспериментальное обоснование разработки и конструирования нового биогелатопротектора / Н. А. Забокрицкий // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22). – № 3. – С. 1145-1149.

12. Забокрицкий, Н. А. Доклинические исследования цитопротекторных свойств штамма *Vacillus subtilis* b-9906 на модели токсического поражения клеток печени / Н. А. Забокрицкий // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14. – № 5. – С. 93-94.

13. Изменение функциональных показателей поврежденной печени при экспериментальном токсическом гепатите и способ их коррекции / В. А. Черешнев, З. А. Шафигуллина, С. Ю. Медведева [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12(21). – № 4. – С. 785-787. – DOI 10.31857/S102872210002675-7.

14. Экспериментальная оценка коррекции гуморального иммунитета гелатопротекторным препаратом гелатобиол у лабораторных животных с острым токсическим гепатитом / Н. А. Забокрицкий // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20). – № 2. – С. 123-126.

Solov'eva

Директор
ИИФ УрО РАН
доктор физико-математических наук, профессор
Соловьева Ольга Эдуардовна

