

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**эксперта диссертационного совета 14.24.694 при НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова и КГМА имени И.К. Ахунбаева д.м.н. Бримкулова Нурлана Нургазиевича по диссертации Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.**

Рассмотрев представленную соискателем Токтогуловой Нургуль Асылбековной диссертацию, пришел к следующему заключению:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите**

Представленная диссертационная работа на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана» соответствует профилю диссертационного совета.

В диссертационной работе отражены результаты двухэтапного исследования: экспериментального воспроизведения неалкогольной жировой инфильтрации печени у животных и клинического исследования больных с НАЖБП, проживающих в условиях низкогорья и высокогорья Кыргызстана. Работа соответствует паспорту научной специальности: **14.01.04-внутренние болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.**

**2. Целью диссертации является:** изучить этиопатогенетические, клиничко-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с НАЖБП в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

**Клиническая часть**

1. Изучить частоту встречаемости УЗ признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у больных, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в стационар, и у здоровых лиц молодого возраста, с учетом их образа жизни и питания.

2. Определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структуру коморбидной патологии у лиц с НАЖБП, проживающих в низко- и среднегорных регионах Кыргызстана.

3. Изучить особенности антропометрических показателей и их вклад в прогрессирующее НАЖБП у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.
4. Изучить особенности биохимических показателей у больных с НАЖБП в горных регионах Кыргызстана в зависимости от стадии заболевания (НАЖГ и НАСГ).
5. Оценить действие фактора высокогорья на риск развития фиброза печени у больных с НАЖБП.
6. Изучить уровень цитозольного АТФ у больных с НАЖБП и СД2, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана с определением чувствительности к инновационному препарату эмпаглифлозину *ex vivo*.

#### **Экспериментальная часть**

7. Изучить особенности и темпы нарушения биохимических показателей, и состояние про- и противовоспалительных цитокинов у крыс с экспериментальной НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.
8. Изучить изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени у крыс с экспериментальной НАЖБП под действием барокамерной гипобарической гипоксии.
9. Изучить влияние гипобарической барокамерной гипоксии на морфометрические показатели гепатоцитов крыс с экспериментальной НАЖБП.
10. Изучить эффективность различных схем лечения НАЖБП под действием барокамерной гипобарической гипоксии.

#### **Соответствие объекта исследования цели и задачам диссертационной работы:**

Распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у стационарных больных в КР изучалось на 6720 посетителях городской клинической больницы №1 г. Бишкек. Особенности клиники, печеночных показателей, энергетического обмена при НАЖБП в горных условиях по сравнению с низкогорьем изучены на 733 пациентах, проживающих в Нарынской области и г. Бишкек.

Экспериментальное моделирование жировой инфильтрации печени в условиях гипобарической гипоксии (барокамеры) и апробация схем лечения выполнена на 191 беспородных крысах-самцах. Были применены морфологические и морфометрические методы изучения материала.

Исследование соответствует искомым специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

#### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность выбранной диссертантом темы основана на высокой степени распространённости НАЖБП, от 25% до 37% среди взрослых. Заболевание представлено разными патоморфологическими состояниями: простым стеатозом и НАСГ, включающим, в свою очередь, фиброз и цирроз печени, а также гепатоцеллюлярную карциному. Была найдена тесная взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, среди которых распространённость НАЖБП достигает 80%. Известно, что отличительной особенностью эпидемии НАЖБП в Азии является высокая распространённость худощавой НАЖБП, что также не изучено у этнических кыргызов. Не изучены также факторы риска НАЖБП и её коморбидность у взрослого населения, проживающих на различных высотах. В связи с чем непонятны механизмы и скорость прогрессирования НАЖБП в различных условиях. В мировых публикациях отсутствуют данные об особенностях клиники, показателях функции и структуры печени у горцев.

Таким образом, соискателем выбран актуальную тему и внес определенный вклад в практическую гепатологию по изучению часто встречаемой патологии, как НАЖБП.

### **3. Научные результаты**

В работе представлены научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития медицинской науки (внутренние болезни).

#### **3.1. Научная новизна полученных результатов:**

Впервые выявлено, что распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени у взрослых, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в клиники города Бишкек, составляет 61%, а среди здоровых лиц молодого возраста – 28%.

Впервые изучено, что современные жители низкогорья и высокогорья с НАЖБП не имеют достоверных различий в рационе питания и имеют низкую двигательную активность.

Впервые изучена коморбидная патология у жителей высокогорья с НАЖБП, где преобладали КБС, АГ, ХОБЛ и ХБП.

Впервые в структуре НАЖБП у этнических кыргызов была определена доля «худощавого» фенотипа, которая составляла от 19,8% до 25,2%, и сочеталась с высокими показателями процента жира в теле.

Впервые выявлено, что высотная гипоксия нивелирует синдром цитолиза и нарушение липидного обмена, вероятно связанного с гипоэргозом в условиях гипоксии, однако сочетание с СД2 значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование НАСГ, проявляющийся в трёхкратном ускорении формирования фиброза печени и падением цитозольного АТФ.

Впервые доказано, что популяции среднегорцев при НАЖБП и СД2 типа демонстрируют наибольшую чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину.

Впервые выявлено, что высокогорная группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП отличается низким темпом прироста печеночных ферментов, активацией провоспалительных цитокинов, отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра.

3.2. Материал диссертации, описание методик сбора материалов, аргументация научных выводов, а также результаты исследования позволяют заключить, что научные выводы обоснованы.

3.3. **Теоретическое значение работы** заключается в использовании полученных результатов в обучающем процессе студентов высших медицинских учреждений, клинических ординаторов и в клинической практике гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов и семейных врачей.

3.4. **Соответствие квалификационному признаку:** представленная диссертация на соискание ученой степени доктора наук является индивидуальной научно-квалификационной работой, представленной в виде специально подготовленной рукописи, содержание которой отвечает решению задач, имеющих значение для соответствующей отрасли знаний.

**4. Практическая значимость полученных результатов** для терапевтической службы Кыргызской Республики.

Обоснована необходимость комплексного обследования больных с НАЖБП, с целью ранней диагностики ее формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска ССЗ и СД2 относительно высоты проживания.

На основании полученных данных, определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском развития фиброза печени с учетом особенностей патогенеза НАЖБП в зависимости от высоты проживания, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение.

Результаты, полученные при изучении взаимосвязи НАЖБП и выявленных сопутствующих заболеваний, предполагают поэтапное внедрение алгоритмов ведения коморбидных пациентов с НАЖБП.

Проведенное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных НАЖБП, а также особенностей ответа на инновационный препарат эмпаглифлозин, позволяет персонифицировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП с и без СД2 у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.

Предложенная методика определения цитозольного АТФ на примере применения эмпаглифлозина, основанного на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток, может применяться на практике с целью персонализированной оценки ответа на различные дозы лекарственных препаратов.

Экспериментально обоснована и показана эффективность применения комбинации витамина Е и здоровой диеты в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.

Получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени».

Основана Кыргызско-Европейская лаборатория трансляционной медицины на базе КГМА им. И.К. Ахунбаева.

**5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

**6. Вопросы и замечания:**

6.1. В работе имеются редакционные замечания, не имеющие принципиального значения.

6.2. Отличаются ли структура ассоциированных заболеваний и состояний при НАЖБП в вашем исследовании от мировых данных?

6.3. Почему вы решили включить в исследование больных с сахарным диабетом 2 типа?

6.4. Чем объясните ассоциацию НАЖБП и ХБП?

6.5. Чем объясните высокий риск фиброза печени в условиях среднегорья при низких темпах цитолиза клеток?

**7. Предложения:** желательно внести поправки в диссертацию согласно вышеприведенным замечаниям.

**8. Рекомендация:** назначить

**В качестве ведущей организации** рекомендована Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

**1. Первым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора А.Ш. Сарыбаева – старшего научного сотрудника, профессора Национального Центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова, имеющего публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Полупанов А.Г., Дуйшеналиева М.Т., Сарыбаев А.Ш. и др. Распространенность абдоминального ожирения и ассоциированных с ним факторов среди сельских жителей чуйского региона Киргизской республики

(по результатам исследования интерэпид) // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25., № 3. – С. 30-35.

- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Сарыбаев А.Ш. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 2 (35). – С. 6-61.

**2. Вторым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора В.С. Рахметову - профессора кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан), Председателя Общества специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля, близкие к проблеме данной работы:

- Нерсесов А. В. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31. – №. 5. – С. 34-50.

- Рахметова В. С. и др. Клинический случай лечения первичного билиарного цирроза печени мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга //Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №. 1 (35). – С. 62-65.

- Rakhmetova V. et al. Clinical cases of treatment of patient with primary biliary cirrhosis by autologous bone marrow cell transplantation //Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2015. – Т. 1. – №. 35. – С. 62-65.

**3. Третьим официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора Б.А. Эраалиева – заведующего отделением гнойной хирургии Национального хирургического центра имени академика М. М. Мамакеева, близкие к проблеме данной работы:

- Жортучиев Р.К., Чапыев М.Б., Эраалиев Б.А. Сравнительная оценка результатов эндовидеохирургических вмешательств при желчекаменной болезни// Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 16-20.

- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Особенности течения раневого процесса в условиях адаптации и деадаптации к высокогорью (обзор литературы)// Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2017. № 3. С. 154-159.

- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Сравнительная характеристика течения раневого процесса в период деадаптации к высокогорью // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016. № 3. С. 46-50.

**9. Заключение:** диссертационная работа Токтогуловой Н.А. по актуальности поставленных задач, объёму проведенных исследований и их научной новизне, практической значимости полученных выводов является законченной самостоятельной научной работой, соответствующей требованиям положения НАК при Президенте Кыргызской Республики, предъявляемым к докторским диссертациям. Работа может быть представлена к публичной защите на специализированном совете по специальности 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология после коррекции с учетом вышеперечисленных замечаний и поправок.

**Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету 14.24.694 при НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова и КГМА имени И.К. Ахунбаева д.м.н. принять диссертацию на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.**

Эксперт:  
д.м.н., профессор



02.04.2024г.  
Бримкулов Н.Н.

Подпись эксперта ДС заверяю:

Ученый секретарь диссертационного  
совета 14.24.694, кандидат  
медицинских наук, доцент



Абилова С.С.

