

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
КРСУ д.ф.-м.н., профессор
Лелевкин В.М.

2023 г.

Выписка из протокола

совместного заседания сотрудников Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, кафедры терапии №1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» КРСУ им. Б.Н. Ельцина, терапии №2 специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина, патологической физиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, кафедры факультетской терапии им. М.Е. Вольского, кафедры медицинской биологии, генетики и паразитологии КГМА, кафедры общей хирургии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, кафедры терапии Международной школы медицины МУК

г. Бишкек

от «11» апреля 2023 г.

Председатель: Сабиров И.С. – д.м.н., профессор, зав.кафедрой терапии №2 специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина.

Секретарь: Смирнова А.А. – преподаватель кафедры терапии №1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» КРСУ им. Б.Н. Ельцина.

Присутствовали: 38 человек, среди них 11 д.м.н., 15 к.м.н., 12 преподавателей кафедр.

д.м.н., профессор Султаналиева Р.Б. (14.01.04), д.м.н., профессор Тухватшин Р.Р.(14.03.03), д.м.н. профессор Калиев Р.Р. (14.01.04), д.м.н., профессор Ниязов Б.С. (14.03.03), д.м.н., профессор Баитова Г.М. (14.01.05), д.м.н., профессор Мураталиев Т.М. (14.01.05), д.м.н., профессор Джишамбаев Э.Д. (14.01.05), д.м.н., профессор Куттубаев О.Т. (14.03.03), д.м.н., профессор Мамытова Э.М. (14.03.03), д.м.н., профессор Сабиров И.С. (14.01.04), д.м.н. Муркамилов И.Т.(14.01.29; 14.01.04), к.м.н, профессор Зарифьян А.Г. (03.03.01), к.м.н., доцент Джайлобаева К.А. (14.01.05), к.м.н., доцент Раджапова З.Т. (14.01.05), к.м.н., доцент Раимов Б.Р (14.03.03), к.м.н., и.о. доцента Мамасаидов Ж.А. (14.01.05), к.м.н., и.о. доцента Калиев Т.К. (14.01.05), к.м.н., доцент Курумшиева А.Ж (14.01.04), к.м.н., доцент Марипов А.М. (14.01.04), к.м.н., доцент Абжалбекова Н.Т. (14.01.04), к.м.н., доцент Умарова С.И. (14.01.04), к.м.н., доцент Суранова Г.Ж. (14.03.03), к.м.н., доцент Цой Л.Г. (14.01.04), к.м.н., доцент Майназарова Э.С. (14.03.09), к.м.н., доцент Шахнабиева С.М. (14.02.03), к.м.н., доцент Мирбакиева Д.М. (14.01.04), ассистенты кафедры терапии №2 КРСУ: Толебаева А.А., Мусакеев

А.О., Дуйшеналиева М.Т, Арыкова А.Т., Давузов Р.Р.; ассистенты кафедры госпитальной терапии КГМА: Канат кызы Базира, Хасанова Ш.Ш., Мокеева З.Б.; преподаватели кафедры терапии №1 КРСУ: Бейшекеева Г.И., Абылова Н.К., Албакова А.О, Увайдиллаева Ф.Т.

Всего: 38 человек.

Повестка дня:

Апробация диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук соискателя к.м.н., доцента Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана», выполненной по специальностям: 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.

Тема докторской диссертации «Этиопатогенетические особенности и темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатозного гепатита (НАСГ) в высокогорных условиях Кыргызстана» утверждена на Ученом совете ГОУ ВПО Кыргызско-Российском Славянском университете им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина от 26 декабря 2017 г., переутверждение темы «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана» без изменения ключевых слов, шифра и консультантов от 28 марта 2023 г.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Султаналиева Роза Бакаевна; доктор медицинских наук, профессор Тухватшин Рустам Романович утверждены на Ученом совете ГОУ ВПО Кыргызско-Российском Славянском университете им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина от 26 декабря 2017 г.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор Калиев Рысбек Рысмамбетович, доктор медицинских наук Байтова Гульмира Мусаевна, доктор медицинских наук, профессор Ниязов Батырхан Сабитович.

Председатель, д.м.н., профессор Сабиров И.С.: Кворум есть, присутствуют 11 докторов наук, из них по шифру патофизиология – 4, внутренние болезни – 4 и кардиология – 3, 3 рецензента, можно начинать обсуждение. Слово предоставляется секретарю для оглашения биографических данных соискателя Токтогуловой Н.А.

Секретарь оглашает данные из личного дела.

Председатель: Слово для доклада основных положений диссертации предоставляется Токтогуловой Нургуль Асылбековне.

Слушали: доклад Токтогуловой Н.А. на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни

печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана». Диссертант доложил основные положения работы с демонстрацией слайдов.

Обсуждение:

Председатель, д.м.н., профессор Сабилов И.С.: Какие будут вопросы по данной диссертационной работе? Если позволите, хочу задать несколько вопросов.

Вопрос 1: Объясните механизм действия эмпаглифлозина при НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Ответ 1: Эмпаглифлозин является селективным ингибитором SGLT-2 уменьшает реабсорбцию глюкозы в почках и обеспечивающий устойчивый гликемический контроль, снижение массы тела, снижение уровня HbA1c. Для однозначного ответа на вопрос о влиянии эмпаглифлозина на течение неалкогольной жировой болезни печени во всем мире проходят различные исследования на больших выборках пациентов с различными стадиями НАЖБП.

Вопрос 2: Скажите, где наиболее распространена НАЖБП: в низкогорье или в высокогорье?

Ответ 2: Мы перед собой не ставили задачу изучить распространённость НАЖБП в высокогорье и низкогорье. Наше исследование было одномоментным сплошным по типу «случай-контроль».

Вопрос 3: Изучали ли вы гендерные аспекты НАЖБП?

Ответ 3: Да. Нами также был проведен сравнительный анализ всех показателей НАЖБП в зависимости от пола.

Вопрос 4: Для изучения НАЖБП у студентов были выбраны жители высокогорья?

Ответ 4: Частоту встречаемости УЗ-признаков стеатоза печени мы проводили у студентов 3 и 4 курсов медицинского факультета КРСУ. Высокогорцев не брали.

К.м.н., доцент Умарова С.И.:

Вопрос 1: Проводили ли вы биопсию печени – золотой стандарт диагностики НАЖБП?

Ответ 1: К сожалению, у нас в стране биопсия печени не рутинная практика, и многие больные отказываются. В связи с чем, нами были применены шкалы стеатоза и фиброза.

Вопрос 2: Объясните, почему у горцев показатели липидного обмена в пределах нормы, но быстрее развивается фиброз печени?

Ответ 2: Скорее данный феномен связан с гипоксией в условиях хронической высокогорной гипоксии и с нарушениями в звене HIF-1 α . Активация HIF, вероятно, происходит как адаптивный ответ на повреждение. HIF-1 α также является основным регулятором фиброза печени.

Вопрос 3: Доказана терапевтическая неэффективность витамина E, для чего изучали его влияние?

Ответ 3: Так как в литературе мы не нашли данные по особенностям влияния витамина Е на стеатоз и стеатогепатит в условиях высокогорной гипоксии, мы решили изучить также данный препарат.

К.м.н., доцент Раимов Б.Р.:

Вопрос 1: Почему для своей докторской диссертации вы выбрали неалкогольную жировую болезнь печени?

Ответ 1: Научные исследования по НАЖБП в республике не проводились. Учитывая, что НАЖБП в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, представляется важным и актуальным изучение данной патологии у жителей горного Кыргызстана (факторы риска и прогрессирования, особенности течения, коморбидность, влияние высокогорной гипоксии). В мировых публикациях нет данных об особенностях клиники, показателях функции и структуры печени при НАЖБП у горцев, отсутствуют исследования, посвященные изучению влияния различных препаратов в условиях высокогорья при жировой инфильтрации печени.

Вопрос 2: Кто вам помогал с гистологическими препаратами на этапе патоморфологических исследований?

Ответ 2: Этап описания морфологического описания препаратов был проведен профессором Тургунбаевым Ж.Т. Также нами использован морфометрический метод, в осуществлении которого приняли участия профессор Шидаков Ю.М. и к.м.н. Шувалова М.С.

Вопрос 3: Почему не было выбрано единого терминологического словаря для вашей работы? Встречается много несоответствий в названиях, например, «жировая инфильтрация», «липидоз», «дистрофия».

Ответ 3: Спасибо большое, Бердалы Раимович за замечания. Мы обязательно структурируем и исправим.

Вопрос 4: По последним рекомендациям высокогорьем считается местность выше 2500 метров н.у.м. В вашей работе представлен район Ат-Башы, который находится на высоте 2300 метров н.у.м. Необходимо было заменить термин «высокогорье» на «среднегорье».

Ответ 4: Мы использовали классификацию горных систем академика Миррахиова М.М., где исследуемая нами популяция проживает в зоне обжитого высокогорья.

Д.м.н., профессор Джишамбаев Э.Д.:

Вопрос 1: Как вы объясните высокий процент жира в теле у худых мужчин? Чем это обусловлено?

Ответ 1: Возможно высокий процент жира в теле, особенно у мужчин, объясняется особенностями питания и низкой физической активностью. Полученные результаты еще раз доказывают важную роль висцерального ожирения в развитии НАЖБП.

Вопрос 2: Необходимо заменить «храп с остановкой дыхания» на синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Также, в части клинического

руководства, необходимо заменить «Впервые разработано и внедрено» на «Адаптировано».

Ответ 2: Спасибо большое, Эрнест Джумакадырович за замечания, исправим.

Председатель, д.м.н., профессор Сабилов И.С.:

Вопрос 1: Какой методикой определяли процент жира в теле человека?

Ответ 1: Процент жира определяли на биоимпедансном анализаторе. У больных, проживающих в высокогорье, пришлось применить формулу расчета процента жира, однако результаты двух методик не имели статистического различия.

К.м.н., доцент Абжалбекова Н.Т.:

Вопрос 1: Проводили ли вы медикаментозную коррекцию выявленной НАЖБП?

Ответ 1: Хотя мы до сих пор проводим длительное наблюдение за больными, которые были включены в исследование, результаты лечения не были включены в диссертацию. На сегодняшний день работа продолжается. Думаем, накопленные результаты найдут отражение в будущих публикациях.

Д.м.н., профессор Ниязов Б.С.:

Вопрос 1: Каким образом вы определяли АТФ в клетках у пациентов с НАЖБП?

Ответ 1: Определение количества присутствующей АТФ в жизнеспособных клетках, что указывала на их метаболическую активность, основано на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток. Биолюминесцентные анализы АТФ используют ферментативную реакцию люциферазы светлячка, которая использует АТФ из жизнеспособных клеток для генерации фотонов света. Жизнеспособные клетки лизируют, чтобы высвободить АТФ для обнаружения, и добавляют реагенты, содержащие фермент люциферазу светлячка и субстрат, для катализа двухстадийной реакции.

Вопрос 2: Каковы ваши рекомендации практическому здравоохранению?

Ответ 2: На основании полученных данных обоснована необходимость тщательной диагностики заболеваний печени у больных с ультразвуковыми признаками жировой инфильтрации печени с целью предупреждения осложнений в виде цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также раннего выявления факторов риска ССЗ и СД2. Подходы к интерпретации диагностических данных и лечению НАЖБП у больных должны учитывать коморбидность, регион и высоту проживания.

Д.м.н., профессор Джишамбаев Э.Д.:

Вопрос 1: Каким образом были определены степени ожирения у пациентов? Определяли ли вы объем талии?

Ответ 1: Степени ожирения определяли по ИМТ. Так как исследуемая популяция была представлена этническими кыргызами, за основу были

приняты нормы ИМТ для азиатов, рекомендованные ВОЗ. Также у всех больных был определен объем талии.

К.м.н., доцент Калиев Т.К.:

Вопрос 1: За какой период времени пациенты снижали вес при соблюдении рекомендаций?

Ответ 1: При соблюдении наших рекомендаций, больные с НАЖБП снижали вес в течение полугода до 5-7% массы тела.

К.м.н., профессор Зарифьян А.Г.:

Вопрос 1: В первом пункте выводов допущена ошибка в процентном подсчете. Что вы принимали за 100%?

Ответ 1: За 100% было принято общее количество больных с выявленными признаками жировой инфильтрации печени на УЗИ. Спасибо за замечание. Уточнения напишем.

Председатель, д.м.н., профессор Сабиров И.С.:

Если больше нет вопросов, то переходим к заслушиванию рецензентов. Слово предоставляется рецензенту – доктору медицинских наук, профессору Калиеву Рысбеку Рысмамбетовичу (рецензия прилагается).

Слушали д.м.н., профессора Калиева Р.Р., который зачитал рецензию, рецензия положительная.

Рецензируемая диссертационная работа посвящена актуальной проблеме внутренней медицины. В связи с увеличением роста распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа, неуклонно нарастает и частота сопряженной с ними НАЖБП. Данное научно-исследовательское начинание соискателя необходимо только приветствовать, так как в Кыргызстане проводится впервые. Рецензия положительная, принципиальных замечаний нет. Однако имеются ряд предложений и исправлений:

1. Необходимо привести в порядок согласование нумерации страниц с названиями глав.
2. Необходимо расширить обсуждение результатов в главах 3 и 4.
3. Желательно структурировать, чтобы каждая задача имела свой вывод.
4. Имеются повторы предложений с одинаковыми смыслами (Н: во введении).
5. В материалах и методах исследования не полностью приведены все методики. Например: на каком основании диагностированы ЖКБ, ХОБЛ и др.
6. Необходимо дополнить список сокращений.

По ходу рецензирования работы появились вопросы, на которые хотелось бы получить ответы непосредственно от соискателя:

1. Отличаются ли структура ассоциированных заболеваний и состояний при НАЖБП в вашем исследовании от данных российских коллег?
2. Почему вы решили включить в исследование больных с сахарным диабетом 2 типа?
3. Проводилась ли подробная оценка пищевого статуса?

4. Чем объясните ассоциацию НАЖБП и ХБП?

5. Почему при низких темпах цитолиза клеток наблюдается высокий риск фиброза печени?

На основании вышеизложенного можно считать, что диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов. Диссертационная работа Токтогуловой Н.А. «**Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана**», является законченным самостоятельным научным исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым ВАК КР к диссертационным работам и после исправления замечаний и коррекции, может быть рекомендована к следующему этапу по защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.

Председатель: Сабилов И.С. –д.м.н., профессор

Слово для ответа рецензенту предоставляется соискателю:

Глубокоуважаемый Рысбек Рысмамбетович, большое спасибо за рецензирование моей работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. Отличаются ли структура ассоциированных заболеваний и состояний при НАЖБП в вашем исследовании от данных российских коллег?

Ответ: По данным российских коллег, структура НАЖБП представлена в основном ожирением 1 и 2 степени, тогда как у нас избыточной массой тела и 1 степенью. Коморбидность у этнических кыргызов, проживающих в низкогорье, не имеют значимых отличий от данных РФ, но у жителей высокогорья АГ ниже (67% против 84,4%), КБС больше чем в общей когорте КР (56,5 против 46,7%), ХОБЛ меньше (11% против 14,5%), вероятно связан с низкой выявляемостью. ХБП у низкогорцев такая же как в РФ (17-22%), однако у горцев в два раза выше - 44,3%. Гиперхолестеринемия у низкогорцев такая же как в РФ – 61-67%, а в высокогорье только у 30,2% больных с НАЖБП.

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

Ответ: НАЖБП чаще ассоциируется с СД 2 типа и ожирением. Мы ставили перед собой задачу сравнить течение изолированной НАЖБП и в сочетании СД 2 типа.

3. Проводилась ли подробная оценка пищевого статуса?

Ответ: Для оценки пищевого рациона больных был использован опросник, рекомендованный Глобальной стратегией ВОЗ в области рациона и режима питания. Опросник включал вопросы по выявлению частоты потребления основных продуктов питания.

4. Чем объясните ассоциацию НАЖБП и ХБП?

Ответ: Общими факторами, лежащими в основе патогенеза НАЖБП и ХБП, могут быть резистентность к инсулину, окислительный стресс, активация ренин-ангиотензиновой системы и неадекватная секреция воспалительных цитокинов стеатозной и воспаленной печени. А в условиях высокогорья это гипоксия и активация РААС.

5. Почему при низких темпах цитолиза клеток наблюдается высокий риск фиброза печени?

Ответ: По видимому, различия биохимических показателей крови, показателей фиброза и чувствительности тканей к препаратам можно с одной стороны связать с нарушениями в звене HIF-1 α . Интересно, что простой стеатоз повышает чувствительность гепатоцитов к гипоксическому повреждению и сниженная активация HIF-1 α в гепатоцитах со стеатозом по сравнению с гепатоцитами без стеатоза является причиной их повышенной уязвимости. Вспоминая, так называемую, петлю обратной связи между HIF-1 α и iNOS, можно утверждать, что активация HIF-1 α и iNOS (Индукцируемая синтаза оксида азота) в условиях стресса печени может защитить от острого метаболического коллапса. Однако длительная и хроническая активация пути вредна. При хронических воспалительных состояниях, таких как НАСГ это может привести к фиброзу и резистентности к инсулину. Активация HIF, вероятно, происходит как адаптивный ответ на повреждение. HIF-1 α также является основным регулятором фиброза печени. В контексте прогрессирующего хронического заболевания печени в условиях гипоксии активированные миофибробласты проявляют как проангиогенную, так и профиброгенную активность как в нашем случае.

Председатель д.м.н., профессор Сабилов И.С.: Рысбек Рысмамбетович, Вы удовлетворены ответами?

Д.м.н., профессор Калиев Р.Р.: полностью.

Вторым рецензентом выступил д.м.н., профессор кафедры общей хирургии КГМИП и ПК им. С.Б. Даниярова Ниязов Б.С. (рецензия прилагается).

Слушали д.м.н., профессора Ниязова Б.С., который зачитал рецензию, рецензия положительная.

В целом диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью и взаимосвязанностью выводов.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, но имеется ряд недоработок в диссертации и автореферате:

1. В литературном обзоре диссертации следует расширить подглаву влияния фактора гипоксии на функции и морфологию печени.

2. Если у вас в названии работы указывается изучение темпа развития, следует добавить рисунки, отражающие динамику изменения ферментов и цитокинов в эксперименте.

3. Добавление нескольких рисунков, отражающих нарушение микроциркуляции и регенерации в условиях гипоксии, приукрасило бы диссертацию.

4. По ходу диссертации и автореферата имеются ряд стилистических ошибок.

5. Библиографическое описание следует привести в соответствие ГОСТ 7.1-2003.

В порядке дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. С какой целью проводили экспериментальную часть?
2. Имеется ли корреляционная связь между провоспалительными цитокинами и уровнем цитозольного АТФ у больных с НАЖБП?
2. Чем объясните, что СД 2 типа в условиях высокогорья отличается самыми низкими значениями АТФ?
3. Насколько я знаю, в Кыргызстане нет исследования на АТФ. Где вы проводили данное исследование?
4. В чем особенность поражения печени в условиях высокогорья?
5. Почему ранее считалось, что небольшая высота обладает протективным свойством, однако в своих исследованиях вы по некоторым аспектам утверждаете обратное?

В заключении следует отметить, что диссертационная работа Токтогуловой Н.А. «**Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана**», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения практических задач, имеющих существенное значение в области внутренних болезней и патофизиологии, и отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. После исправления замечаний и коррекции, диссертационная работа может быть рекомендована для дальнейших этапов её рассмотрения.

Председатель д.м.н., профессор Сабиров И.С.: Слово для ответа рецензенту предоставляется соискателю:

Глубокоуважаемый Батырхан Сабитович, большое спасибо за рецензирование моей работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. С какой целью проводили экспериментальную часть?

Ответ: Решение провести экспериментальную часть было обосновано желанием доказать влияние изолированной высокогорной гипоксии на печень.

2. Имеется ли корреляционная связь между провоспалительными цитокинами и уровнем цитозольного АТФ у больных с НАЖБП?

Ответ: Была найдена прямая корреляция средней силы между противовоспалительными цитокинами и уровнем цитозольного АТФ, что подтверждает потребность в большем количестве энергии у противовоспалительных интерлейкинов.

3. Чем объясните, что СД 2 типа в условиях высокогорья отличается самыми низкими значениями АТФ?

Ответ: Неспособность эритроцитов высвобождать АТФ в ответ на снижение уровня O_2 при СД 2 может иметь серьезные последствия для оксигенации тканей. Вероятно, данный феномен связан со снижением экспрессии *Gai2* в эритроцитах людей с СД2, и этот дефект связан с нарушением как накопления цАМФ, так и высвобождения АТФ. Среди количества гетеротримерных G-белков, G_s , G_{i1} , G_{i2} и G_{i3} , присутствующих в мембранах эритроцитов здоровых людей и людей с диабетом 2 типа только G_{i2} был значительно снижен у людей с диабетом 2 типа. Было также исследовано, что повышенный уровень лактата может ухудшить способность эритроцитов адекватно реагировать на условия низкого P_{O_2} , тем самым предотвращая его важную регулирующую роль кровотока. В присутствии лактата эритроциты не выделяют АТФ. Было бы интересно изучить уровень лактата у больных НАЖБП и СД2, проживающих в условиях высокогорья.

4. Насколько я знаю, в Кыргызстане нет исследования на АТФ. Где вы проводили данное исследование?

Ответ: данное исследование проведено в рамках соглашения между французской научной лабораторией INOVIEM и КГМА им. И.К. Ахунбаева, на базе которого была создана Кыргызско-Европейская лаборатория трансляционной медицины. Планшеты готовились в данной лаборатории, анализы выполнялись во Франции.

5. В чем особенность поражения печени в условиях высокогорья?

Ответ: НАЖБП у лиц, проживающих в условиях обжитого высокогорья, характеризуется относительно низкими показателями общего холестерина, ТГ, высокими значениями антиатерогенных ЛПВП и цитозольного АТФ, ранним повышением креатинина, выраженным приростом провоспалительных и активацией противовоспалительных цитокинов.

6. Почему ранее считалось, что небольшая высота обладает протективным свойством, однако в своих исследованиях вы по некоторым аспектам утверждаете обратное?

Ответ: Важнейшие фундаментальные исследования отечественных ученых были посвящены изучению состояния органов кровообращения, дыхания, кроветворения, эндокринной системы человека в горных условиях, где в основном говорится о протективной роли среднегорья. Работ, посвященных влиянию высокогорья на состояние печени всего 2. С одной стороны, фактор высокогорья 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.

Председатель д.м.н., профессор Сабиров И.С.: Батырхан Сабитович, Вы удовлетворены ответами?

Д.м.н., профессор Ниязов Б.С.: да.

Председатель д.м.н., профессор Сабилов И.С.: Слово предоставляется третьему рецензенту д.м.н., зав.кафедрой терапии Международной школы медицины МУК Баитовой Гульмире Мусаевне (рецензия прилагается). Слушали д.м.н. Баитову Г.М., которая зачитала рецензию, рецензия положительная.

Представленная докторская диссертация соответствует профилям диссертационных советов: Д.14.20.619 и Д.14.21.637. В работе приводятся результаты изучения этиопатогенетических и клинических особенностей, темпа развития НАЖБП у больных сочетанием с СД 2 типа и без, проживающих в условиях обжитого высокогорья Кыргызстана, что в полной мере соответствует паспорту специальностей: 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.

Представленная диссертационная работа оформлена по целостному плану и оформлена в традиционном стиле, содержит все необходимые разделы. Несмотря на две части (клиническую и экспериментальную), диссертационная работа характеризуется логической связью цели, задач исследования и выводов. Результаты исследования научно обоснованы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, все замечания были устранены в рабочем порядке.

Имеется ряд предложений:

1. В названии НИР не отражено применение лекарственного препарата, в исследовании изучалось чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину, действие барокамерной гипоксии и витамина Е. Учитывая, что очень большая работа была посвящена вопросам коррекции, рекомендую, на усмотрение консультантов, включить в название вопросы коррекции.
2. Очень много задач, следует объединить некоторые.
3. Предлагаю дописать заключения к каждой главе.

Вопросы:

1. Какой опросник применяли для изучения рациона питания при анализе особенностей пищевого поведения и образа жизни? Сами разработали или применили специальный известный опросник?
2. Для диагностики фиброза применяли шкалу BARD и формулу индекса фиброза. Применяли ли эластометрию или фиброскан при спранных случаях?
3. Какие исследования проводили для исключения других заболеваний печени? Анализы на маркеры вирусных гепатитов?
4. Почему разделили возраст на до и после 45 лет?
5. Почему решили клиническую работу подкрепить экспериментами?
6. С какой целью включено АТФ, чем объясните высокие цифры АТФ у горцев и почему в условиях высокогорья увеличивается риск развития фиброза печени?

7. Предупреждение осложнений в виде НАСГ цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также прерывание континуума от НАЖБП до метаболического синдрома и СД?
8. У вас был набор пациентов в 2019-2022 гг., возможно многие пациенты перенесли Ковид-19. Были ли умершие от Ковид-19 и были ли пациенты с постковидным синдромом?

На основании вышеизложенного можно считать, что диссертационная работа Токтогуловой Н.А. на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана» по шифрам: 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям НАК КР, предъявляемым к докторским диссертациям. С учетом рекомендованных исправлений и коррекции, диссертационная работа рекомендуется для следующих этапов ее рассмотрения.

Председатель: Сабилов И.С. – д.м.н., профессор

Слово для ответа рецензенту предоставляется соискателю:

Глубокоуважаемая Гульмира Мусаевна, большое спасибо за рецензирование моей работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. Какой опросник применяли для изучения рациона питания при анализе особенностей пищевого поведения и образа жизни? Сами разработали или применили специальный известный опросник?

Ответ: У всех пациентов подтверждено отсутствие злоупотребление алкоголем с использованием опросника AUDIT. Для определения физической активности был применен опросник ФА, который был составлен на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study. Оценка пищевого статуса проведена с использованием подробного пищевого опросника с выявлением частоты потребления продуктов, рекомендованный Глобальной стратегией ВОЗ

2. Для диагностики фиброза применяли шкалу BARD и формулу индекса фиброза. Применяли ли эластометрию или фиброскан при спорных случаях?

Ответ: У всех больных были рассчитан индекс фиброза печени с использованием шкал BARD и FIB-4. У всех больных с высоким риском фиброза печени была рекомендована и проведена УЗ-эластография печени.

3. Какие исследования проводили для исключения других заболеваний печени? Анализы на маркеры вирусных гепатитов?

Ответ: У всех пациентов, до включения в исследуемую группу, были исключены вирусные гепатиты и другие заболевания, такие как аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты с применением соответствующих тестов.

4. Почему разделили возраст на до и после 45 лет?

Ответ: По данным мировой литературы, рост НАЖБП свойствен для лиц старше 40 лет, в связи с чем было решено рассмотреть 2 категории – до и после 45 лет.

5. Почему решили клиническую работу подкрепить экспериментами?

Ответ: Перед собой мы ставили задачу изучить патогенез НАЖБП в условиях высокогорной гипоксии, которую сложно выполнить в условиях смешанного действия различных горных факторов (гипоксия, инсоляция, ионизированное излучение, климат).

6. С какой целью включено АТФ, чем объясните высокие цифры АТФ у горцев?

Ответ: Высокогорная гипоксия в первую очередь влияет на энергетический обмен клеток, поэтому изучение внутриклеточной АТФ, которая играет основную роль в обмене энергии, у жителей горного Кыргызстана приобретает особую актуальность и значимость, и позволит выявить недостаток информации в патогенезе НАЖБП. Высвобождения АТФ из эритроцитов человека увеличивается в ответ на кратковременное воздействие гипоксической/гиперкапнической среды, аналогичной той, которая обнаруживается в активно тренируемых скелетных или сердечных мышцах, а циркуляция эритроцитов в область гипоксии *in vivo* может способствовать увеличению местного кровотока за счет высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора в ответ на высвобождение АТФ.

7. Предупреждение осложнений в виде НАСГ цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также прерывание континуума от НАЖБП до метаболического синдрома и СД?

Ответ: Мы учтем ваши замечания и исправим.

8. У вас был набор пациентов в 2019-2022 гг., возможно многие пациенты перенесли Ковид-19. Были ли умершие от Ковид-19 и были ли пациенты с постковидным синдромом?

Ответ: Больные с тяжелыми Ковид-19 были исключены из исследования. 80% больных был набран в допандемийный период.

Председатель д.м.н., профессор Сабиров И.С.: Гულიмира Мусаевна, Вы удовлетворены ответами?

Д.м.н. Баитова Г.М.: да.

Председатель: Вопросы, предложения есть? Нет. Уважаемые коллеги, переходим к дискуссии, кто желает выступить?

Выступили:

Профессор Зарифьян А.Г. Хочется отметить, что проблема очень актуальная и на мой взгляд изучение этой проблемы имеет историческое значение. Докторант приложила много усилий и проведена большая работа. Хотелось бы отметить, что материала хватило бы на 2 докторские диссертации. Проводилось качественное исследование на достаточном количестве больных и животных. Что касается терминов «жировая инфильтрация», «липидоз», «дистрофия», то, по моему мнению, это не

должно быть замечанием. Вполне в работах такого значения могут использоваться синонимы.

Надеюсь, увидеть продолжения ваших научных изысканий в работах ваших учеников. Желаю удачи на следующих этапах.

Профессор Куттубаев О.Т. Нет сомнений в актуальности проблемы. Прделана большая работа, и следует заметить, уже одна экспериментальная часть могла бы претендовать на отдельную научную работу. Работа имеет прикладное значение, утверждено клиническое руководство и внедрено в систему здравоохранения. Получен патент на изобретение. Диссертацию однозначно надо рекомендовать для публичной защиты.

Доцент Курумшиева А.Ж. Работа поражает своим объемом. Впервые за последнее время я вижу достойную работу, которая охватывала бы вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения, начиная с молекулярного уровня. Надеюсь, ваша работа будет достойно оценена на последующих этапах рассмотрения.

Председатель д.м.н., профессор Сабилов И.С.: Есть ли еще желающие выступить? Если нет, то тогда заключительное слово предоставляется соискателю.

Соискатель:

- Разрешите выразить благодарность председательствующему Сабирову И.С. – д.м.н., профессору, за предоставленную возможность провести дополнительное обсуждение нашей работы на базе вашей кафедры. Разрешите выразить всем ученым, принявшим участия в обсуждении диссертационной работы, искреннюю благодарность за критические замечания, пожелания и доброжелательное отношение к нашей работе. Все ваши замечания будут учтены и устранены при подготовке заключительного варианта диссертации.

Председатель д.м.н., профессор Сабилов И.С.: Пожалуйста, слово научным консультантам.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Султаналиева Р.Б.

В первую очередь, хочу выразить благодарность всем присутствующим за то, что смогли уделить время обсуждению нашей работы и за ваши ценные замечания. Нургуль Асылбековной была сделана очень емкая работа. Во время пандемии, на период которой пришлась выполнение экспериментальной части работы, ею лично были выполнены все этапы экспериментального изучения НАЖБП. Она смогла выиграть проект, финансируемый Министерством образования и науки КР, и создать команду врачей по своей теме. С целью самостоятельного обследования своих пациентов с НАЖБП, в 2019 году она прошла первичную специализацию по УЗ-исследованию органов брюшной полости. Также прошла специализацию в Москве на базе Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН, далее пройдена специализация по гепатологии. Она отличается самостоятельностью в плане выполнения

научной работы. Свободно владеет английским языком. Она смогла создать международную научную группу исследователей куда вошли ученые из Швейцарии, Германии и Франции. Работы по изучению НАЖБП нашли свое продолжение в международном проекте.

Нами впервые разработано клиническое руководство «Диагностика и лечение НАЖБП» и утверждено в МЗ КР. Ответственным исполнителем была Токтогулова Н.А. С целью внедрение данного руководства на территории Кыргызской Республики, ею проведено 15 обучающих семинаров для врачей Центров семейной медицины г. Бишкек, Джалал-Абадской, Ошской и Нарынской областей.

Все ваши замечания и предложения будут учтены при оформлении окончательного варианта работы. Благодарю за помощь.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Тухватшин Р.Р.

Мне также приятно видеть всех моих коллег на сегодняшнем обсуждении. Сегодня вы смогли по достоинству оценить работу Токтогуловой Н.А. В ходе исследования НАЖБП, мы столкнулись с проблемами, связанными с трудностью доступа ко многим методам исследования и исследуемым медикаментам во время пандемии. Однако, несмотря на трудности, думаю работа нашла свое логическое завершение. Нургуль Асылбековна смогла ответить на поставленную задачу, которая заключалась в раскрытии механизма прогрессирования стеатоза и фиброза печени в условиях высокогорной гипоксии. За время исследования, нами получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени».

Также хотелось бы отметить, что при поддержке КГМА им. И.К. Ахунбаева, ею основана Кыргызско-Европейская лаборатория трансляционной медицины. Внедрена методика определения цитозольного АТФ, основанного на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток с целью персонализированной оценки ответа на различные дозы лекарственных препаратов. При поддержке данной лаборатории, у нас на кафедре выполняются очень интересные и перспективные темы.

Благодарю всех присутствующих за участие и ваши ценные советы. Все пожелания мы постараемся учесть.

Заключительное слово председателя:

На этом мы заканчиваем обсуждение. Как председатель, хочу подчеркнуть актуальность, современность данной работы. Замечания, высказанные рецензентами, считаю справедливыми.

В заключении хотелось бы отметить, что научная работа Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени

доктора медицинских наук, выполнена по специальностям: 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.

Ставлю на голосование вопрос о рекомендации прохождения дальнейшего этапа по защите диссертационную работу Токтогуловой Нургуль Асылбековны.

Прошу голосовать: «За» - 39; «Против» - нет; «Воздержавшихся» - нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертационная работа Токтогуловой Н.А. на тему: «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана, посвящена актуальной проблеме гепатологии.

1. Актуальность проблемы. Работы отечественных ученых прошлых лет, в основном, были посвящены изучению органов кровообращения, дыхания, физиологии крови и эндокринной системы. Работ, отражающих функциональное состояние печени и реакцию этого органа на действие высокогорной гипоксии ничтожно мало. Популяционных исследований распространенности НАЖБП в Кыргызстане не было. Отсутствуют данные по распространенности жирового гепатоза у посетителей лечебных учреждений. 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. Так как гипоксия первостепенно влияет на энергетический обмен в клетке, изучение патогенетической связи внутриклеточного АТФ и прогрессирования НАЖБП в условиях высокогорья является актуальным. В публикациях отсутствуют данные об особенностях клиники, показателях функции и структуры печени у горцев. Нет исследований, посвященных изучению влияния различных препаратов, используемых при НАЖБП, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа в горных условиях. В этой связи важным и актуальным явилось изучение данного вопроса, решение которого дает возможность оптимизировать медико-социальную помощь.

2. Конкретное личное участие автора. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении экспериментальных и клинических исследований, включающего самостоятельное ультразвуковое обследование пациентов, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи диссертации и автореферата. Автором лично определен индивидуальный план обследования пациентов на всех этапах и проведена комплексная оценка полученных результатов, выполнен статистический анализ данных.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа представляет собой завершённое научное исследование. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, убедительны и аргументированы. Анализ полученных результатов осуществлён на основании изучения и сравнения их с литературными данными по изучаемой проблеме. Исследования выполнены на высоком методическом уровне с грамотной интерпретацией полученных результатов.

4. Степень новизны результатов, полученных автором диссертации. В работе впервые выявлены этиопатогенетические и клинические особенности развития НАЖБП в условиях высокогорной гипоксии. Обоснована необходимость комплексного обследования больных с НАЖБП, с целью ранней диагностики её формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета относительно высоты проживания. На основании полученных данных, определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском развития фиброза печени с учётом особенностей патогенеза НАЖБП в зависимости от высоты проживания, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение. Экспериментально обоснована и показана эффективность применения комбинации различных схем в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.

5. Научно-практическое значение. Работа имеет медицинскую и социальную значимость. Медицинская значимость заключается в применении знаний о сопутствующих заболеваниях, с последующим поэтапным внедрением алгоритмов ведения коморбидных пациентов с НАЖБП. Проведённое сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных НАЖБП, а также особенностей ответа на инновационный препарат эмпаглифлозин, позволяет персонализировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП с и без диабета 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. Социальная значимость обусловлена повышением качества жизни больных НАЖБП, связанной с работой мультидисциплинарной команды специалистов.

6. Внедрение результатов в практику. Впервые разработано и внедрено в систему здравоохранения клиническое руководство по диагностике и лечению НАЖБП в Кыргызстане. В целях внедрения утверждённого в МЗ КР клинического руководства «Диагностика и лечение НАЖБП» и обеспечения качественной медицинской помощи населению на территории Кыргызской Республики, проведены обучающие семинары для врачей Центров семейной

медицины г. Бишкек и регионов. В учебный процесс подготовки медицинских студентов внедрены основные положения диссертации. Получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени».

7. Оценка языка и стиля диссертации. Диссертация написана в традиционном стиле. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из существа представленной работы.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Диссертационная работа Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему **«Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана»** выполнена на актуальную тему, имеет научную новизну и практическую ценность. Научные положения, выводы и практические рекомендации логически обоснованы проведенным анализом материала и могут быть рассмотрены как существенный вклад для улучшения медико-социальной помощи больным НАЖБП. Представленная работа является законченным самостоятельным научным исследованием, отвечающим требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам соискатель достоин искомой степени.

2. Принять положительное заключение по диссертационной работе Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему **«Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана»**, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: **14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.**

3. Замечания, сделанные рецензентами, не носят принципиального характера и после исправления указанных замечаний, диссертационная работа может быть представлена к дальнейшему рассмотрению в профильном диссертационном совете при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова МЗ Кыргызской Республики и Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: **14.01.04 – Внутренние болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.**

**Председатель заседания,
д.м.н., профессор**

**Секретарь,
преподаватель кафедры
терапии №1 КРСУ**

Дата: 11 апреля 2023 года



Сабиров И.С.

Смирнова А.А.