

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры специализированных хирургических дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Пархисенко Юрия Александровича на диссертацию Самгиной Татьяны Александровны: «Роль генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике болезни», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки); 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Самгиной Т.А. посвящена изучению роли генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита. Предложены новые подходы к диагностике, лечению и профилактике болезни.

Актуальность диссертационной работы обусловлена широкой распространенностью острого панкреатита. В настоящее время заболеваемость острым панкреатитом составляет от 13 до 45 на 100000 населения. Тяжелые формы ОП развиваются, в среднем, у 20% заболевших. Достижения и научные разработки хирургической панкреатологии XXI века привели к снижению среднего показателя общей летальности при остром панкреатите, который в настоящее время составляет 2,76%, а послеоперационной летальности 12,96%. В связи с этим особый интерес представляет прогнозирование развития заболевания и его клинического течения. Положительные сдвиги в лечении ОП связаны с хорошо отработанной и зарекомендовавшей себя лечебной тактикой, основанной на интенсивном консервативном лечении в раннюю фазу заболевания (ферментной токсемии) и выполнении оперативных вмешательств в позднюю фазу (секвестрации). Применение мини-инвазивных методов лечения сыграло в этом важную роль.

Диссертационная работа Самгиной Т.А. актуальна, поскольку с позиции генетики раскрывает патогенетические механизмы развития заболевания, особенностей его клинического течения и открывает перспективы разработки подходов к лечению и профилактики данной патологии.

***Новизна исследования и степень обоснованности
полученных результатов, выводов и рекомендаций***

Научная новизна исследования определяется проведенным всесторонним анализом вовлеченности широкого спектра полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, метаболизма глутатиона и генов-кандидатов панкреатита в формирование предрасположенности к острому алкогольно-алиментарному (ОААП) и острому билиарному (ОБП) панкреатиту. Оценена их связь с клиническим течением и исходом острого панкреатита. Установлены новые ДНК-маркеры предрасположенности к острому алкогольно-алиментарному и билиарному панкреатиту. Выявлен спектр генетических маркеров, ассоциированных с развитием осложнений. Впервые обнаружена высокая эффективность внутривенного введения восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе с целью профилактики развития осложнений у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни. Впервые показана возможность использования полиморфных вариантов различных классов генов в качестве предикторов эффективности отдельных консервативных и хирургических методов лечения острого панкреатита и его осложнений, разработаны и практически применены новые эффективные и безопасные мини-инвазивные способы лечения острого панкреатита.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Научные положения и выводы диссертации Самгиной Т.А. основаны на достаточном для решения поставленных задач объеме материала: общая численность 1120 человек. Пациенты прошли необходимое клиническое, лабораторно-инструментальное обследование и получили высококвалифицированную медицинскую помощь с применением современных установленных клиническими рекомендациями и предложенными автором способов лечения.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ, имеющего высокотехнологичное сертифицированное оборудование для выполнения генетических исследований. Генетико-статистический и биоинформатический анализ данных осуществлялся с использованием широкого спектра современных инструментов и баз данных.

Достаточный материал, современные методы исследования и статистического анализа данных позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации, четко соответствующие цели и задачам исследования. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Выводы и рекомендации, сделанные в работе, имеют существенную значимость для медицинской науки и практики.

Результаты исследования расширяют представления об этиологии и молекулярных механизмах развития острого панкреатита, роли нарушений метаболизма глутатиона и эффективности восстановления его эндогенного пула как методов лечения и профилактики. Генетические маркеры, показавшие статистически значимые ассоциации с повышенным риском развития острого

панкреатита, могут использоваться для предиктивного тестирования (как в рамках медико-генетического консультирования, так и при «генетической паспортизации» населения) предрасположенности к заболеванию, прогнозирования риска развития осложнений и определения лечебной тактики. В качестве мер профилактики острого панкреатита целесообразными являются мероприятия по поддержанию в организме нормального уровня глутатиона посредством употребления белковой пищи, свежих овощей и фруктов, а также запрета или ограничения курения, злоупотребления алкоголем и ограничения употребления жирной пищи. Также, внедрены в клиническую практику эффективные и безопасные способы мини-инвазивного лечения острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы, полученные в диссертационной работе Самгиной Т.А., могут быть использованы при изучении дисциплин: хирургия, медицинская генетика, гастроэнтерология, патофизиология и биохимия и для преподавания на циклах повышения квалификации врачей в рамках непрерывного медицинского образования. Полученные в ходе исследования результаты могут использоваться врачами-генетиками медико-генетических консультаций для оценки индивидуального риска развития ОП и прогнозирования развития осложнений с целью выявления индивидов, имеющих нарушение биосинтеза глутатиона и требующих восполнения его эндогенного дефицита. Предложенные эффективные и безопасные консервативные и хирургические методы лечения могут быть внедрены в лечебную практику.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа имеет следующую структуру: введение, литературный обзор, главу материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения.

Работа представлена на 350 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц, 20 рисунков. Библиографический список используемой литературы включает 335 источников, из которых 279 зарубежные.

Во введении автор определяет актуальность темы исследования, определяет степень ее разработанности, указывает цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, дает информацию о методологии исследования, излагает основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, приводит сведения об апробации и публикации материалов исследования, личном вкладе автора в работу, а также о структуре и объеме диссертации.

В главе «Обзор литературы» автор излагает современные представления об этиологии и патогенезе острого панкреатита, дает характеристику средовым факторам риска, освещает генетические аспекты заболевания, анализирует результаты отечественных и зарубежных генетических исследований по ОП, приводит известные факты о роли глутатиона и ферментов его метаболизма в развитии ОП.

В главе «Материалы и методы исследования» автор дает подробную характеристику групп пациентов для клинического и генетического исследований, описывает принципы отбора генов и их полиморфизмов, описывает методы исследования, методы молекулярно-генетического, биохимического, генетико-статистического и биоинформатического анализа.

В главе 3 Собственных результатов автор проводит анализ результатов лечения острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита, приводит лечебные алгоритмы, в которых использованы как рекомендованные Российским обществом хирургов, так и предложенные автором методы лечения. Автором получено три патента на изобретение.

В главе 4 Собственных результатов автор проводит комплексный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с риском развития острого панкреатита, анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита, анализ

половых особенностей в ассоциациях полиморфных вариантов генов с риском развития острого панкреатита, анализ ассоциаций гаплотипов генов ферментов метаболизма глутатиона с риском развития острого панкреатита.

В главе 5 Собственных результатов автор проводит анализ генно-средовых взаимодействий, формирование предрасположенности к острому панкреатиту, анализ средовых факторов риска развития острого панкреатита, анализ совместного влияния средовых факторов с полиморфными вариантами изучаемых генов на риск развития острого панкреатита, моделирование межгенных и генно-средовых взаимодействий, детерминирующих предрасположенность к острому панкреатиту методом MB-MDR.

В главе 6 Собственных результатов автор проводит анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с клиническими проявлениями, осложнениями и исходами острого панкреатита, установлены ассоциации полиморфных вариантов генов с клиническими формами и тяжестью течения острого панкреатита, связь полиморфных вариантов генов с изменениями лабораторных показателей при остром панкреатите, ассоциации полиморфных вариантов генов с возрастом манифестации острого панкреатита, риском развития осложнений и смертельного исхода на фоне заболевания.

В главе 7 Собственных результатов автор проводит функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона и биоинформатический анализ их вовлеченности в молекулярные механизмы панкреатита, анализ экспрессии исследуемых генов в тканях поджелудочной железы, также проведен In silico анализ влияния исследуемых полиморфных вариантов на экспрессию генов в поджелудочной железе, печени и крови, функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона: регуляторный потенциал, связывание транскрипционных факторов и эпигенетическая регуляция, In silico поиск химических факторов окружающей среды, характеризующихся токсикогенетическим влиянием на экспрессию генов, ассоциированных с развитием панкреатита.

В главе 8 Собственных результатов с учетом полученных автором данных о том, что этиопатогенетическую роль в развитии острого панкреатита может играть первичный дефицит глутатиона в ацинарных клетках поджелудочной железы, автор приводит результаты клинического исследования для оценки эффективности применения восстановленного глутатиона в составе комплексной терапии острого панкреатита, получен патент РФ.

В разделе «Обсуждение» диссертант приводит краткое описание результатов исследования, сопоставляет их с работами отечественных и зарубежных авторов, подчеркивая важную роль дефицита глутатиона в развитии заболевания и его осложнений. Автор связывает известные патогенетические изменения, возникающие при ОП, с дефицитом глутатиона, начиная с нарушения фолдинга ферментов поджелудочной железы и заканчивая воспалительными и апоптозными повреждениями органа. Дефицит глутатиона у предрасположенных к ОП пациентов связан не только с генетическими нарушениями в системе его метаболизма, но и с хроническим недостаточным употреблением с пищей белка и свежих овощей и фруктов (источника глутатиона), также его уровень истощается под влиянием хронического употребления алкоголя и курения, кульминацией данных изменений является прием больших доз алкоголя и пищи, провоцирующих развитие ОП.

В «Заключении» автор кратко описывает применяемую лечебную тактику при остром панкреатите и увязывает влияние генетического статуса пациентов на результаты лечения.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, отражают ее основные результаты, соответствуют поставленным задачам и имеют важное научно-практическое значение. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

***Подтверждение и полнота изложения материалов диссертации в
опубликованных работах***

Основные результаты исследования Самгиной Т.А. достаточно полно опубликованы в 40 печатных работ, из которых 21 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, из них 9 – в журналах Scopus, получено 2 евразийских патента и 2 патента РФ.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации, несет её смысловую нагрузку, даёт возможность ознакомиться с перечнем публикаций и уровнем апробации работы.

Соответствие диссертационной работы паспорту специальности

Диссертационная работа Самгиной Татьяны Александровны: «Роль генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике болезни» соответствует паспортам специальности: 3.1.9. Хирургия: 1. Изучение причин, механизмов развития хирургических заболеваний. 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний. 3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику. 4. Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических. 1.5.7. Генетика (медицинские науки): Генетика человека и медицинская генетика. 1.Мультифакторные заболевания. 2.Разработка методов диагностики наследственных заболеваний и предрасположенности к ним. 3.Математическая генетика и биоинформатика.

По существу представленного материала, дизайна проведенного исследования, оформлению диссертации принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о соответствии диссертации требованиям

Положения о присуждении учёных степеней

Диссертационное исследование Самгиной Татьяны Александровны: «Роль генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике болезни», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки); 1.5.7. Генетика (медицинские науки), выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Назаренко Петра Михайловича и доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в медицине.

В работе содержится решение важной научной проблемы – определена роль генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработаны новые подходы к диагностике, лечению и профилактике болезни.

Совокупность полученных автором данных имеет существенное значение для клинических дисциплин и практического здравоохранения. По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях, диссертация Самгиной Татьяны Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения

И.И. Искрунин