

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель генерального
директора по научной
и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук
Пулин А.А.



« 17 » _____ 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Острый панкреатит является важной социальной и экономической проблемой современной хирургии, поскольку занимает второе место в структуре заболеваний «острого живота», уступая только острому аппендициту. Согласно современным статистическим сведениям, инфицирование зон панкреатического некроза наблюдается у 40-50% пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Несмотря на применение высокотехнологичных методов миниинвазивного хирургического лечения и лучевой навигации, послеоперационная летальность при развитии гнойно-некротического парапанкреатита достигает 28,6-56,8%. Присоединение гнойных осложнений удваивает риск летального исхода при тяжелом остром панкреатите. Прогнозирование клинического течения заболевания и профилактика развития осложнений являются ключевыми задачами в лечении острого панкреатита. Результаты многочисленных исследований установили мультифакториальную природу острого панкреатита, его развитие детерминировано взаимодействием генетических и средовых факторов. Существенный интерес исследователей при изучении генетической природы панкреатита привлекли гены ферментов поджелудочной железы, биотрансформации ксенобиотиков, цитокинов и регуляторов липидного обмена.

Известно, что основным патогенетическим звеном панкреатита является преждевременная активация пищеварительных ферментов с последующим самоперевариванием тканей поджелудочной железы, однако невыясненными остаются причины, которые инициируют данные патологические процессы. Многие авторы отводят важную роль нарушениям антиоксидантной системы в развитии острого панкреатита. Ключевым антиоксидантом является глутатион, и поддержание его внутриклеточной концентрации на достаточном уровне необходимо не только для защиты клеток от окислительного стресса, но и для обеспечения нормального течения многих физиологических процессов, в том числе синтеза, созревания и экскреции ферментов в поджелудочной железе.

Применение комплексной консервативной терапии и миниинвазивных методов хирургического лечения панкреатита позволили снизить количество лапаротомий, сроки пребывания больных в стационаре и летальность, однако в клинической практике существует потребность в использовании генетических маркеров для индивидуального прогнозирования риска развития и течения панкреатита, вероятности развития осложнений, а также для выбора оптимально эффективного и безопасного способа лечения. Такие критерии могут быть основаны на комплексной оценке средовых факторов риска развития болезни и генетических маркеров с высокой прогностической значимостью.

Учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационного исследования Т.А. Самгиной, посвященного определению роли генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработке новых подходов к диагностике, лечению и профилактике болезни не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Номер государственной регистрации 01201359525.

Тема диссертации и научные консультанты были утверждены на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 11.03.2013 г.).

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Научная новизна диссертационной работы не подлежит сомнению, так как впервые разработаны и практически применены новые эффективные и безопасные миниинвазивные способы лечения острого панкреатита. Впервые на репрезентативной группе пациентов проведен всесторонний анализ вовлеченности широкого спектра полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы, биотрансформации ксенобиотиков, метаболизма глутатиона и генов-кандидатов панкреатита в детерминацию предрасположенности к острому алкогольно-алиментарному и острому билиарному панкреатиту, а также оценена их связь с клиническим течением, результатом лечения и исходом заболевания. Установлены новые генетические маркеры предрасположенности к острому панкреатиту, среди которых ведущее место занимали полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона, антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков. Выявлен спектр генетических маркеров, ассоциированных с развитием осложнений при остром панкреатите. Установлены уникальные сочетания генотипов полиморфных вариантов различных классов генов, определяющих предрасположенность к острому алкогольно-алиментарному и билиарному панкреатиту. 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.

В качестве замечания, следует отметить отсутствие информации о сроках проведения генетического тестирования населения с целью оценки

индивидуального риска развития острого панкреатита, однако это не умаляет ценность диссертационного исследования.

**Значимость для науки и практики полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы. Методы исследования, использованные в диссертации, современны и соответствуют поставленной цели и задачам, объем материала достаточен для получения обоснованных выводов и формулировки практических рекомендаций. Методологический уровень работы позволил в полном объеме решить задачи, поставленные в диссертации.

Полученный фактический материал статистически обработан с использованием современных методов статистического анализа, что дало возможность автору сформулировать обоснованные выводы, представляющие новые научные данные о роли генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработать новые подходы к диагностике, лечению и профилактике болезни. Практические рекомендации обоснованы, информативны, значимы для практического здравоохранения.

Результаты исследования полностью отражены в автореферате и 40 научных работах, 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 на изобретение: 1. Устройство для этапных некрсеквестрэктомий при остром деструктивном панкреатите и способ его применения: пат. 025548 Евразийское патентное ведомство: Int.Cl. A61M 27/00 A61B 1/313 / Т.А. Самгина, П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, А.В. Полоников; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО «КГМУ»). – Евразийский патент на изобретение № 025548. – заявл. 08.04.14; опубл. 30.01.2017. – 3 с.

2. Устройство для эндоскопической папиллотомии: пат. 2614891 Рос.

Федерация: МПК А61В 17/00, С2 / **Т.А. Самгина**, Ю.В. Канищев, А.В. Гвоздева, П.М. Назаренко, Шади Баракат, О.Ю. Бушуева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО «КГМУ»). – № 2614891. – заявл. 29.01.15; опубл. 30.03.2017, Бюл. № 10. – 7 с.

3. Способ эндоскопической лазерной папиллотомии и канюля для его осуществления: пат. 028565 Евразийское патентное ведомство: Int.Cl. А61В 17/94 18/20 В1 / **Т.А. Самгина**, Ю.В. Канищев, А.В. Гвоздева, П.М. Назаренко; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО «КГМУ»). – Евразийский патент на изобретение № 028565. – заявл. 29.01.15; опубл. 29.12.2017. – 3 с.

4. Применение физиологического трипептида ТАД 600 для лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита: пат. 2696286 Рос. Федерация: МПК А61К 38/06, С1 / **Т.А. Самгина**, А.В. Полоников, П.М. Назаренко, В.А. Лазаренко, М.А. Солодилова, Ю.Э. Азарова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО «КГМУ»). – № 2696286. – заявл. 23.07.18; опубл. 01.08.2019, Бюл. № 22. – 7 с.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертации.

Структура и содержание диссертации

Объем и структура диссертационной работы замечаний не вызывают.

Диссертация изложена на 350 страницах машинописного текста (собственного текста - 266 страниц), состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Во введении доказана актуальность темы, степень ее разработанности, определены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов,

представлены сведения о публикации материалов исследования, личном вкладе автора, структура и объем диссертации.

В главе «Обзор литературы» представлены современные сведения об этиологии и патогенезе острого панкреатита, дана характеристика средовым факторам риска, представлены генетические аспекты острого панкреатита, проанализированы результаты генетических исследований, представлена роль глутатиона и ферментов его метаболизма в развитии острого панкреатита.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика групп пациентов, критерии включения и исключения, принципы отбора генов и их варианты последовательностей, методы исследования, методы молекулярно-генетического, биохимического, генетико-статистического и биоинформатического анализа.

В главе 3 Собственных результатов представлен анализ результатов лечения острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита, предложены лечебные алгоритмы, включающие предложенные автором методы лечения и рекомендованные Российским обществом хирургов. Автором получено 4 патента на изобретение.

В главе 4 Собственных результатов представлен комплексный анализ ассоциаций вариантов последовательностей генов с риском развития острого панкреатита, анализ ассоциаций вариантов последовательностей генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита, анализ половых особенностей в ассоциациях вариантов последовательностей генов с риском развития острого панкреатита, анализ ассоциаций гаплотипов генов ферментов метаболизма глутатиона с риском развития острого панкреатита.

В главе 5 Собственных результатов представлен анализ генно-средовых взаимодействий, формирование предрасположенности к острому панкреатиту, анализ средовых факторов риска развития острого панкреатита, анализ совместного влияния средовых факторов с вариантами последовательностей 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 представлен анализ ассоциаций исследуемых вариантов последовательностей генов с клиническими проявлениями, осложнениями и исходами острого панкреатита, установлены ассоциации вариантов последовательностей генов с клиническими формами и тяжестью течения острого панкреатита, с изменениями лабораторных показателей при остром панкреатите, с возрастом манифестации заболевания, риском развития осложнений и смертельного исхода.

В главе 7 Собственных результатов проведено функциональное аннотирование вариантов последовательностей 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 представлены результаты применения препарата восстановленного глутатиона в лечении острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

В разделе «Обсуждение» диссертант суммирует основные результаты исследования, проводит их сопоставление с работами отечественных и зарубежных авторов, подчеркивает важную роль дефицита глутатиона в развитии заболевания и его осложнений. На основании проведенного исследования и литературных данных автор связал известные патогенетические изменения, характерные для ОП, с дефицитом глутатиона,

начиная с нарушения фолдинга ферментов поджелудочной железы и заканчивая воспалительными и апоптозными повреждениями органа. У пациентов, предрасположенных к острому панкреатиту имеет место выраженный дефицит глутатиона в поджелудочной железе, который связан как с недостаточным употреблением с пищей белка и свежих овощей и фруктов, так и с истощением под влиянием хронического употребления алкоголя и курения, а прием больших доз алкоголя провоцирует развитие ОП. Дефицит глутатиона способствует активации окислительного стресса и поражения ткани поджелудочной железы свободными радикалами и воспалением, нарушает процесс созревания (упаковки) белков-проферментов, активирует стресс эндоплазматической сети и при невозможности восстановления синтеза глутатиона включает процесс аутофагии и апоптоза, что запускает каскад деструктивных изменений в поджелудочной железе.

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 диссертационной работе, отражают ее основные результаты, соответствуют поставленным задачам и имеют важное научно-практическое значение. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Список литературы включает 335 источников, из которых 279 зарубежные. Работа содержит 57 таблиц, 20 рисунков. Работа написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, тематика и содержание диссертации полностью соответствует специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты, сформулированные на основании данных исследования, выводы и практические рекомендации, могут быть использованы в практической деятельности амбулаторных врачей хирургов, врачей хирургов стационаров всех уровней, а также использоваться в учебном процессе ВУЗов: на кафедрах хирургического профиля, медицинской и клинической генетики при проведении занятий со студентами, клиническими ординаторами и слушателями ПДО.

Заключение

Диссертация 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» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки) является квалифицированным научным исследованием, в котором содержится оригинальное решение актуальной задачи хирургии и генетики, в котором представлено обоснование изучения роли генетических и средовых факторов в развитии и клиническом течении острого панкреатита и разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике болезни. Использование генетических маркеров для индивидуального прогнозирования риска развития и течения панкреатита, вероятности развития осложнений позволит выбрать оптимально эффективный и безопасный способ лечения, что позволяет улучшить результаты лечения данной патологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, объему материалов, методическому исполнению, достоверности и обоснованности полученных результатов диссертационное исследование Самгиной Татьяны Александровны соответствует требованиям пункта 9 Положения ВАК Минобрнауки РФ о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 50 от «15» мая 2023 г.).

Заведующий кафедрой хирургии с
курсом хирургической эндокринологии
ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор



Ю.М. Стойко

Подпись д.м.н., профессора Ю.М. Стойко заверяю:
заместитель генерального директора по научной
и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, к.м.н.



А.А. Пулин

« 15 » мая 20 23 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70

8(499)464-03-03, e-mail:info@pirogov-center.ru, <https://www.pirogov-center.ru>.