

## Отзыв

доктора медицинских наук, доцента Боровковой Натальи Юрьевны на автореферат диссертации Мишко Марины Юрьевны «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Диссертационное исследование Мишко Марины Юрьевны «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии» выполнено на актуальную тему. Подагра является заболеванием, обладающим большой медико-социальной значимостью: отличается хроническим, прогрессирующим течением, является причиной инвалидности пациентов трудоспособного возраста, может отрицательно влиять на продолжительность и качество жизни. Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста, проблема ранней диагностики и выявления новых предикторов заболевания является актуальной задачей современной медицины. За последние десятилетия открыты важные генетические маркеры, регулирующие метаболизм фолатов, установлены сложные взаимодействия между изменениями в структуре гена и вариантами клинических проявлений этих изменений. Однако влияние генетических факторов на течение подагры и эффективность уратснижающей терапии изучены недостаточно, в связи с чем исследование Мишко М.Ю. является актуальным.

Теоретическая значимость и новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором впервые исследован полиморфизм генов фолатного (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и пуринового (HPRT T396G, HPRT A239T, APEX1 T444G) обменов, а также гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (ABCG2 C421A rs2231142) у больных подагрой в популяции жителей Забайкальского края. Показана рискованная значимость в формировании предрасположенности к развитию заболевания генов MTHFR C677T, MTR A2756G, APEX1 T444G и ABCG2 C421A. Одновременно с этим, впервые в работе выявлены аллели и генотипы изученных полиморфизмов, обладающие протективным действием в отношении подагры.

Автор убедительно доказывает, что тяжесть течения подагры может быть обусловлена влиянием генетических факторов. Носители полиморфизмов локуса C421A rs2231142 ABCG2 характеризовались более

тяжелым клиническим течением заболевания, высоким уровнем мочевиной кислоты сыворотки крови.

Сведения о том, что носительство полиморфного локуса C421A rs2231142 гена ABCG2 представителями русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края является генетическим предиктором резистентности к лечению аллопуринолом имеют практическую значимость и позволяют включить исследование генетического маркера в программу комплексного обследования пациентов с подагрой, имеющих клиническую резистентность к аллопуринолу (недостижение целевых значений мочевиной кислоты, тяжелое течение и прогрессирование подагры с развитием ассоциированных заболеваний и осложнений). Определение носительства пациентом минорного аллеля указанного локуса является показанием для коррекции уратснижающей терапии (замены аллопуринола на фебуксостат) у данной категории больных.

Цель исследования заключается в изучении роли некоторых полиморфизмов генов фолатного и пуринового обменов, гена уратных транспортеров в развитии подагры, их взаимосвязь с тяжестью клинического течения заболевания и эффективностью уратснижающей терапии.


Задачи исследования четко сформулированы, последовательны, соответствуют цели. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Результаты диссертационного исследования основаны на достаточной выборке пациентов, корректном формировании групп, применении современных методов диагностики и статистического анализа.

В автореферате адекватно изложено содержание работы. Выводы полноценно отражают результаты и соответствуют задачам исследования. Материалы диссертации достаточно широко доложены и обсуждены. Оформление автореферата выполнено в традиционном академическом стиле, ясно представляет данные о проведенном исследовании. Замечаний принципиального характера по материалу диссертации, изложенному в автореферате, нет.


Автором опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS.

Диссертация Мишко Марины Юрьевны на тему «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, является

завершенной научно-квалификационной работой, решающей важную научную задачу. Диссертация соответствует пунктам 1,2,3,4 паспорта специальности «Внутренние болезни» и требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Мишко М.Ю. – достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент  Наталья Юрьевна Боровкова

«28» февраля 2022 г.

Подпись Н.Ю. Боровковой заверяю, Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук  Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Тел. +7-831-422-12-50 rector@pimunn.ru <http://www.pimunn.ru>

«28» февраля 2022 г.