



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002
E-mail: rector@omsk-osma.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301001

№ _____
На № _____ от _____



«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ
Министерства здравоохранения РФ
Д.м.н., профессор
М.А. Ливзан
« 22 » февраля 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России о научно-практической значимости диссертации Мишко Марины Юрьевны на тему «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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние годы широко обсуждается связь гиперурикемии и подагры с высоким кардиоваскулярным риском. Подагра является системным воспалительным тофусным заболеванием, ассоциированным с высоким индексом коморбидности, отягощающим течение сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время большое количество многоцентровых клинических исследований ведут поиск новых доказательств о роли повышения уровня мочевой кислоты крови как независимого предиктора кардиоваскулярной патологии и смерти.

Необходимость жесткого контроля уровня мочевой кислоты у больных подагрой с высоким кардиоваскулярным риском полностью отражает положения последних европейских рекомендаций по ведению и лечению таких пациентов.

Необходимо отметить, что если доказательная база изучения внешнесредовых причин развития подагры достаточно обширная, то степень разработанности генетического аспекта заболевания на данном этапе науки в настоящее время наименее убедительная и не обладает широкой географией.

В связи с этим изучение молекулярно-генетических факторов развития подагры, а также генетических маркеров, определяющих эффективность уратснижающей терапии и связанный с этим контроль сердечно-сосудистой смертности является актуальным для современной медицины.

Особую ценность анализ генетического фона представляет у двух категорий: пациентов с бессимптомной гиперурикемией для определения степени риска развития заболевания и у больных с тяжелой хронической тофусной подагрой, клинически демонстрирующих резистентность к стандартной гипоурикемической терапии аллопуринолом. Выявление мутаций генов, регулирующих синтез, экскрецию уратов и являющихся генетическими детерминантами ответа на уратснижающую терапию, позволит достичь целевых уровней мочевой кислоты у больных с рефрактерной к стандартной терапии подагрой, повлиять на клиническое течение заболевания, значительно улучшить качество их жизни и снизить вероятность развития подагры у предрасположенных лиц – носителей рискованных аллелей в совокупности с действующими внешнесредовыми факторами.

Таким образом, Мишко М.Ю. поставлена значимая задача по поиску генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития подагры, выявлению ключевых межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры, а также изучению генетических маркеров эффективности аллопуринола. С этих позиций диссертационное исследование Мишко М.Ю. является актуальным и современным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Мишко М.Ю. впервые исследован полиморфизм генов фолатного (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и пуринового (APEX1 T444G) обменов, гена ABCG2 C421A, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола, у больных подагрой в популяции Забайкальского края, выявлены гены-кандидаты, ассоциированные с риском развития подагры.

Автором впервые проведен анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, позволивший установить гаплотипы, детерминирующие риск развития заболевания.

Доказано влияние полиморфизма гена уратных транспортеров ABCG2 C421A на клинико-лабораторные особенности течения подагры у больных, являющихся носителями минорного аллеля изученного SNP.

В исследовании установлено, что ответ на терапию аллопуринолом может быть детерминирован генетически – группа носителей аллеля А SNP гена ABCG2 C421A, включенных в исследование, демонстрировала клиническую неэффективность препарата.

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов

В результате проведенного исследования для оценки вероятности развития подагры у пациентов, имеющих факторы риска, предложено генотипирование с определением носительства рискованных аллелей, генотипов и комбинаций изученных полиморфных локусов MTHFR C677T, MTR A2756G, APEX1 T444G, ABCG2 C421A. Актуальным данное исследование является и в решении вопроса о назначении уратснижающей терапии группе пациентов с бессимптомной гиперурикемией, являющихся носителями установленных генетических предикторов развития подагры.

Особую значимость имеет выявление группы пациентов, имеющих

генетически опосредованную резистентность к терапии аллопуринолом. Комплекс обследований пациентов, показывающих недостаточный клинический ответ на терапию аллопуринолом, должен включать определение полиморфизма локуса C421A гена ABCG2 для обоснования необходимости коррекции уратснижающей терапии данной когорте больных.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Мишко М.Ю. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 164 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, одной главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и библиографического списка.

Диссертация проиллюстрирована 29 таблицами, 23 рисунками. Список литературы содержит 159 источников, из них 40 отечественных и 119 зарубежных.

В главе «Введение» диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены цель и задачи исследования.

В первой главе автором подробно описано состояние проблемы на современном этапе, отражена актуальность настоящего исследования. В целом обзор литературы свидетельствует о способности диссертанта к обобщению и систематизации данных других авторов и в полной мере вводит читателя в суть исследуемых проблем.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, формирование выборки пациентов и методы обследования. Для достижения указанной цели было проведено одномоментное обследование 80 пациентов с подагрой, а также 46 «практически здоровых» респондентов.

Автором приведена подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование. В заключительной части описаны статистические методы, которые были использованы для оценки результатов

исследования. Выбранные методы в полной мере соответствуют целям и задачам работы.

В третьей главе изложены результаты собственных наблюдений. Исследование спланировано методически корректно в соответствии с поставленными задачами, отражены данные проведенного молекулярно-генетического исследования и описаны выявленные гены-кандидаты, предрасполагающие к развитию подагры. В главе представлены модели межгенных и ген-средовых взаимодействий, полученные с помощью методов MDR и GMDR, ассоциированные с риском развития подагры, выделены гаплотипы повышенного и пониженного риска развития заболевания. Отдельное внимание уделяется влиянию изученных полиморфизмов на тяжесть и особенности клинического течения подагры. Особый акцент сделан на описании генетического маркера (носительство полиморфизма локуса C421A s2231142 гена ABCG2), определяющего эффективность уратснижающей терапии аллопуринолом. Приведены подробные клинические примеры применения полученных генетических моделей для прогнозирования риска развития подагры.

В разделе обсуждения результатов автором проведен подробный анализ всех полученных в исследовании данных. Материал изложен последовательно и логично приводит к непосредственным выводам.

Диссертация написана стилистически грамотно, правильно структурирована.

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности «3.1.18 – внутренние болезни».

По теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях – 4 статьи, из них 1 статья в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS; 9 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и

съездов.

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертационное исследование Мишко М.Ю. проведено на достаточном количестве пациентов с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методик.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием современных программ и включали методы сравнительного и корреляционного анализа, также проведен кластерный анализ с использованием программы редукции мультифакториальных пространств MDR и ее модифицированной версии GMDR.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и доказаны достаточным количеством обследованных пациентов, применением современных методов исследования. Выводы полностью основаны на результатах собственных исследований, имеют несомненное научное и практическое значение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научная ценность и практическая значимость результатов работы Мишко М.Ю. предполагает их внедрение как в практическое здравоохранение в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «терапия», «ревматология», так и использование в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских ВУЗов. Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую практику отделения терапии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита».

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному

исследованию Мишко М.Ю. нет.

Заключение

Диссертационная работа Мишко М.Ю. на тему: «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Кушнарченко Н.Н., соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, так как является законченным научно-квалификационным исследованием, результаты которого обеспечивают решение важной научной задачи по изучению молекулярно-генетических звеньев патогенеза и предикторов развития подагры, их влияния на особенности клинического течения заболевания и эффективность уратснижающей терапии. Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития медицинской науки и практики. Полученные автором научные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки): п.1, п.2, п.3 и п.4.

Таким образом, диссертация Мишко Марины Юрьевны по актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки).

Диссертационная работа Мишко М.Ю. «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры внутренних болезней и

семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Минздрава России №10 от «21» февраля 2022 г.

Профессор кафедры внутренних болезней
и семейной медицины ДПО
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Нечаева Галина Ивановна



Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Омский государственный медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
Адрес: г. Омск, 644099, ул. Ленина, 12, контактный телефон: +7 (3812) 957001,
электронная почта: rector@omsk-osma.ru