

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук

Лифшиц Галины Израилевны на диссертационную работу

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»

### **Актуальность темы диссертации**

Подагра является наиболее частой причиной воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на долю которой приходится от 0,1% до 1,7% общей заболеваемости в России и мире. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об истинном увеличении распространенности заболевания не только в странах с высоким экономическим уровнем жизни, но и в регионах, в которых ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием.

В настоящее время интерес к проблеме подагры обусловлен не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек, а «системностью» клинических проявлений заболевания. Данные многочисленных клинических исследований показали высокую распространенность артериальной гипертензии, ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, патологии почек среди больных подагрой.

Среди причин заболевания большое значение отводится как внешним, так и генетическим факторам. В этой связи особую актуальность приобретает изучение роли генетических маркеров в понимании патогенеза гиперурикемии и подагры. В литературе представлены немногочисленные доказательства влияния генетических аспектов на регуляцию синтеза и экскреции мочевой кислоты. Однако роль молекулярно-генетических факторов в развитии подагры освещена недостаточно хорошо, в российской литературе данных, посвященных этой теме, практически не представлено.

Установление роли генов, регулирующих метаболизм мочевой кислоты (гены фолатного и пуринового обменов, уратных транспортеров), в формировании предрасположенности к развитию подагры, а также оценка вклада сочетанного действия данных генов в совокупности с внешними факторами риска откроет новые возможности в понимании механизмов патогенеза заболевания, улучшит качество жизни больных, позволит снизить риск развития подагры. Отдельное внимание заслуживает изучение молекулярно-генетических предикторов резистентности к терапии аллопуринолом.

Таким образом, диссертационное исследование Мишко М.Ю., предусматривающее изучение взаимосвязи полиморфизмов генов с риском развития подагры, клинико-лабораторными особенностями течения заболевания и эффективностью уратснижающей терапии, представляет несомненный интерес для науки и клинической практики.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования несомненна: впервые исследован полиморфизм генов, регулирующих синтез, метаболизм и экскрецию уратов (гены фолатного и пуринового обменов – *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, *APEX1* T444G, ген уратных транспортеров – *ABCG2* C421A rs2231142), у представителей русской популяции, проведена оценка вклада каждого генетического маркера в вероятности возникновения подагры. Впервые определены генетические предикторы не только повышенного риска развития заболевания, но и предположительно обладающие протективным действием в отношении развития подагры.

Интерес представляет получение новых данных о влиянии однонуклеотидного полиморфизма гена *ABCG2* C421A на клинико-лабораторные особенности течения подагры. Впервые показано, что эффективность аллопуринола у представителей русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края детерминирована полиморфизмом локуса C421A гена *ABCG2* – у носителей минорного аллеля данного SNP выявлена низкая клиническая эффективность препарата.

Автором впервые проведен анализ ген-генных, а также ген-средовых взаимодействий (в группе пациентов подагрой с ожирением), выявлены модели, детерминирующие развитие подагры. Установлены гаплотипы как повышенного, так и пониженного риска развития заболевания, в том числе и у пациентов с подагрой на фоне ожирения.

### **Теоретическая и практическая значимость выполненной диссертационной работы**

Теоретическая и практическая значимость выполненного диссертационного исследования несомненна. Автором разработаны предложения, обосновывающие необходимость проведения генотипирования не только с целью определения вероятности развития подагрического артрита у предрасположенных лиц, особенно у пациентов с бессимптомной гиперурикемией для определения тактики ведения и необходимости назначения уратснижающей терапии данной категории больных, но и для прогнозирования тяжести течения артрита, вероятности хронизации процесса с формированием множественных тофусов, более высокой степенью гиперурикемии и дислипидемии у данной группы больных, что напрямую предопределяет прогрессирование коморбидных с гиперурикемией и подагрой заболеваний.

В исследовании установлено, что только четверть респондентов отмечали положительный клинический эффект на фоне приема аллопуринола. Причинами неэффективности препарата у оставшейся когорты больных являлись как несистемный прием препарата, самостоятельная отмена или несоблюдение режима приема аллопуринола, так и генетически опосредованная резистентность к аллопуринолу – 22% обследованных пациентов являлись носителями редкого аллеля А SNP гена *ABCG2* C421A, определенным как генетическая детерминанта ответа на аллопуринол. Полученные данные позволяют провести коррекцию гипоурикемической терапии в группе носителей полиморфизмов гена *ABCG2* C421A, что позволит достичь целевых показателей уровня мочевой кислоты сыворотки крови, предотвратит прогрессирование и усугубление тяжести течения заболевания и, соответственно, уменьшит сердечно-сосудистые риски и вероятность развития других коморбидных подагре заболеваний.

Результаты диссертации используются в работе терапевтического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита» у учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций диссертационного исследования**

Представленный объем материала и его качество являются достаточным для решения поставленных задач, формулировки выводов и практических рекомендаций. Отмечается высокий методический уровень проведенных исследований, достаточный клинический материал, тщательная статистическая обработка полученных результатов. Основные положения, выносимые на защиту, в полной мере обоснованы автором. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации могут быть использованы в научной и клинической практике.

Достоверность научных изысканий, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Мишко М.Ю. обусловлена достаточной выборкой пациентов (80 пациентов с подагрой и 46 практически здоровых респондентов, входящих в контрольную группу).

Результаты получены автором вследствие анализа клинических, лабораторных, молекулярно-генетических данных, соответствуют основным положениям исследования и свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы полноценно отражают результаты проведенного исследования. Результаты исследования представлены на конференциях и симпозиумах регионального, всероссийского и международного уровней.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе: 4 статьи в в изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки России, 1 из которых опубликована в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS и 9 тезисов в сборниках международных, российских, международных научных конференций, конгрессов и съездов.

**Содержание и оформление диссертации**

Диссертация выполнена по классическому образцу. Работа изложена на

164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 159 источников (40 отечественных и 119 иностранных).

**В 1-й главе** представлен обзор современной литературы. Автором подробно отражены современные представления о распространенности подагры, внесредовых и молекулярно-генетических факторах, определяющих вероятность возникновения нарушений синтеза и экскреции мочевой кислоты и развития подагры. Литературный обзор изложен последовательно, содержит доступный в современных научных источниках объем исследований, посвященный изучению генетических предикторов развития подагрического артрита, обсуждаются возможные генетические предпосылки формирования резистентности к терапии аллопуринолом. Во введении обоснован выбор темы диссертационного исследования, цель и задачи, научная, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

**Во 2-й главе** (материалы и методы исследования) представлен дизайн исследования. Проведено комплексное одномоментное исследование 80 мужчин и женщин с подагрой (в соотношении 6,3:1). В работе использовались клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

В ходе исследования изучены клиничко-лабораторные особенности течения подагры у мужчин и женщин, проведен анализ предшествующей уратснижающей терапии. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

**В 3-й главе** отражены данные проведенного молекулярно-генетического исследования, приводится анализ ассоциации полиморфизма изученных генов с риском развития подагры в общей когорте больных, в группах мужчин и женщин. В главе подробно представлены разработанные с помощью методов MDR и GMDR модели межгенных взаимодействий, ассоциированные с риском развития подагры, выделены гаплотипы повышенного и пониженного риска



развития заболевания, оценена информационная ценность каждого генетического маркера в генезе развития подагры. Отдельно представлены возможные ген-средовые взаимодействия, предрасполагающие к развитию заболевания, на модели больных подагрой с ожирением. Также диссертантом описывается ассоциация изученных генетических факторов с особенностями клинического течения подагры, указан генетический маркер (SNP гена *ABCG2* C421A), предположительно ответственный за резистентность к урикозурической терапии. Приведены клинические примеры практического применения полученных молекулярно-генетических предикторов и генетических моделей для прогнозирования риска развития подагры, тяжести течения заболевания и вероятности наличия у пациента генетически детерминированной резистентности к аллопуринолу. Отдельного внимания заслуживает описание клинических наблюдений, отражающее патогенетические механизмы развития подагры на примере пациентов, коморбидных ожирением, с учетом возможных сложных взаимодействий генетических и внешнесредовых факторов. Изложение данных собственных результатов отличается логичностью и последовательностью.

**Глава «Обсуждение результатов»** содержит глубокий анализ полученных данных и собственных выводов, сопоставление их с исследованиями зарубежных авторов.

Выводы диссертации основаны на фактическом материале, полученном автором, и в полной мере отражают все результаты работы.

Практические рекомендации отражают полученные автором результаты исследования и представляют ценность для определения рисков вероятности развития подагры, обладают высоким предсказательным потенциалом для прогнозирования тяжести клинического течения заболевания, в том числе недостаточного клинического ответа на терапию аллопуринолом. Значительный интерес результаты работы могут иметь в группе больных с бессимптомной гиперурикемией, поскольку могут быть основанием для раннего назначения уратснижающей терапии, что позволит снизить вероятность развития подагры, а также сопряженные с этим сердечно-сосудистые риски у данной группы респондентов.

Автореферат написан по классической схеме, четко и лаконично, в полной мере отражает основные результаты исследования, отвечает требованиям ВАК Минобрнауки России по оформлению.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком, хорошо читается. Результаты исследования изложены последовательно. Принципиальных замечаний нет.

В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы:

1. Каким образом проводилась оценка эффективности аллопуринола?
2. Какими механизмами можно объяснить взаимосвязь полиморфизма гена уратных транспортеров *ABCG2* C421A с развитием дислипидемии у больных подагрой?
3. Какова в настоящее время тактика ведения пациентов с бессимптомной гиперурикемией и каким образом полученные вами данные можно использовать в клинической практике?

### **Заключение**

Диссертация Мишко Марины Юрьевны на тему: «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук, соответствует пунктам 1,2,3,4 Паспорта специальности 3.1.18 – «внутренние болезни», является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой позволяют решить важную научную задачу по выявлению новых молекулярно-генетических предикторов развития подагры, оценить влияние генетических факторов на тяжесть и особенности клинической картины заболевания, установить генетические детерминанты ответа на терапию аллопуринолом.

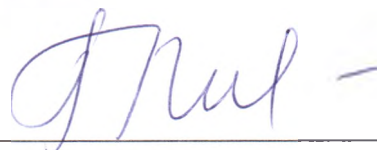
По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Мишко Марины Юрьевны «Некоторые молекулярно-генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии» соответствует

критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями 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».

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (14.00.06 – Кардиология)

  
**Лифшиц Галина Израилевна**

На обработку персональных данных  
согласна \_\_\_\_\_

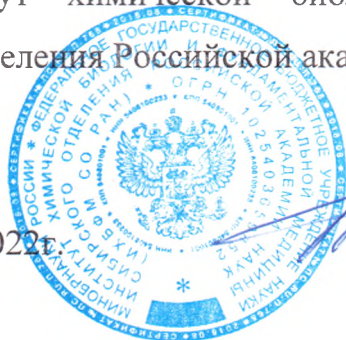


Подпись **Г.И. Лифшиц** заверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат химических наук

  
**Пестряков Павел Ефимович**

«28» февраля 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. +7(383) 363-51-50.  
niboch@niboch.nsc.ru; <http://www.niboch.nsc.ru/>