

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Шулькиной Софьи Григорьевны 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 избранной темы.** В связи с продолжающимся ростом заболеваемости подагрой в мире и смещением среднего возраста дебюта подагры в последние десятилетия, изучение внешнесредовых и генетических факторов развития заболевания представляет актуальную проблему.

В настоящее время интерес к гиперурикемии и подагре обусловлен определением подагры как коморбидного метаболического заболевания, ассоциированного с развитием инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии. В ходе крупных эпидемиологических исследований была установлена связь между повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Поэтому проблема ранней диагностики подагры, выявление молекулярно-генетических предикторов и оценка роли ген-генных взаимодействий в развитии заболевания является перспективным направлением.

В доступной литературе исследования по поиску генетических маркеров развития подагры в мире немногочисленны, в России практически не представлены.

Таким образом, Мишко М.Ю. ставит перед собой актуальную задачу – изучение вклада полиморфных вариантов генов-кандидатов (гены, регулирующие фолатный цикл – MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, пуриновый обмен – APX1 T444G, ген, кодирующий уратные транспортеры – ABCG2 C421A) в формирование предрасположенности к развитию подагры, выявление ключевых ген-генных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры. Перспективным направлением является изучение генетических маркеров эффективности аллопуринола. Определение возможных молекулярно-генетических предикторов развития подагры может помочь в разработке методов предотвращения развития заболевания у носителей полиморфных локусов генов, регулирующих фолатный и пуриновый обмен, почечных транспортеров уратов и их комбинаций, позволит разработать персонифицированный подход к диагностике и лечению, создать генетические критерии для прогнозирования риска развития и тяжести течения подагры.

В силу этих причин диссертационная работа Мишко М.Ю. представляется весьма актуальной и важной в медико-социальном и научно-практическом отношении.

**Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов.**

Впервые исследовано влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного и пуринового циклов (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, APEX1 T444G), гена уратных транспортеров (ABCG2 C421A) на риск развития и особенности клинического течения подагры на респондентах русской этнической принадлежности популяции жителей Забайкальского края.

Впервые доказано, что носительство мутантного аллеля T и генотипа T/T гена MTHFR C677T, мутантного аллеля G и генотипа A/G гена MTR A2756G, аллеля A и генотипа C/A гена ABCG2 C421A, аллеля G и генотипа G/G гена APEX1 ассоциировано с повышением риска развития подагры.

Носительство аллеля C гена MTHFR C677T, аллеля A и генотипа A/A гена MTR A2756G, аллеля C и генотип C/C гена ABCG2 C421A, аллель T гена APEX1 T444G сопряжено с пониженным риском развития подагры.

Несомненной новизной характеризуются данные о взаимосвязи носительства SNP гена ABCG2 C421A на тяжесть клинического течения подагры.

Новые сведения касаются данных о межгенных и ген-средовых взаимодействиях, формирующих более высокую предрасположенность к развитию подагры по сравнению с носительством отдельных полиморфных локусов.

Особую значимость имеет установление у пациентов, являющихся носителями минорного аллеля гена ABCG2 C421A, наличия клинической резистентности к уратснижающей терапии аллопуринолом.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В исследовании получены данные об ассоциации полиморфизма генов фолатного (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и пуринового (APEX1 T444G) обменов, гена уратных транспортеров (ABCG2 C421A) с развитием подагры в популяции русских Забайкальского края. Установлена роль полиморфизма данных генов и их комбинаций на риск развития и тяжесть течения заболевания.

Результаты исследования демонстрируют необходимость использования генетических критериев прогнозирования риска развития подагры, особенно в группе пациентов с внешнесредовыми факторами риска и клинической картиной бессимптомной гиперурикемии, создания персонализированных подходов к диагностике и лечению заболевания.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в коррекции уратснижающей терапии в группе лиц, резистентных к терапии аллопуринолом (носителей минорного аллеля локуса С421А гена ABCG2).

Результаты диссертации внедрены в работу практического здравоохранения в отделении терапии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы» и учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.** Достаточный объем клинического материала, использование современных информативных лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватная статистическая обработка с анализом межгенных взаимодействий программами редукции мультифакториальных пространств MDR и GMDR позволила автору получить достоверные научные результаты.

В диссертационной работе Мишко М.Ю. поставленные цель и задачи достигнуты, выводы и практические рекомендации имеют несомненное научное и практическое значение. Полученные данные обосновывают необходимость генотипирования не только в группах риска развития подагры, в том числе и у пациентов с бессимптомной гиперурикемией, для оценки вероятности развития заболевания, но и в группе уже больных подагрой для прогнозирования тяжести течения заболевания, а также у пациентов, демонстрирующих клиническую неэффективность терапии аллопуринолом для выявления генетических маркеров этой резистентности и своевременной коррекции терапии.

Основные результаты диссертации опубликованы в 13 печатных работах: 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 из которых опубликована в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS, 9 тезисов в сборниках краевых, российских, международных научных конференций, съездов и конгрессов.

**Содержание и оформление диссертационной работы.** Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы со ссылками на 159 источников.

Во введении обосновываются цель и задачи исследования, отражены научная и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором излагаются современные представления об эпидемиологии и этиологии подагры, вкладе внешнесредовых и генетических факторов в развитие заболевания. Проанализированы современные исследования, посвященные изучаемой тематике. Констатируется недостаточная изученность роли генетических

предикторов в генезе подагры, их влияние на особенности течения заболевания и эффективность уратснижающей терапии.

В главе «Материалы и методы» структура и этапы проведенного исследования представлены в виде наглядной схемы, содержится описание клинической характеристики включенных пациентов, использованных лабораторных и инструментальных методов. Следует отметить достаточный фактический материал, а также то, что выбор методов исследования адекватен поставленной цели. Статистическая обработка результатов исследования проведена корректно, с использованием анализа показателя отношения шансов с оценкой 95%-го доверительного интервала для установления рисковости изучаемых аллелей и генотипов в отношении развития подагры, корреляционного анализа, кластерного анализа для оценки межгенных и ген-средовых взаимодействий с риском развития заболевания.

Глава «Результаты собственных исследований» включает данные молекулярно-генетического исследования, анализ ассоциации полиморфизма изученных генов с риском развития заболевания у мужчин и женщин с подагрой. Также в главе подробно описаны разработанные с помощью методов MDR и GMDR модели межгенных взаимодействий ассоциированные с риском развития подагры, выделены гаплотипы повышенного и пониженного риска развития заболевания, оценена роль каждого полиморфного локуса в развитии заболевания, отражено влияние генетических факторов на особенности клинического течения подагры.

Одобрения заслуживает подробное описание трех клинических наблюдений с информативными иллюстрациями, демонстрирующих выявленные автором закономерности, предполагаемый вклад генетических и средовых факторов в развитие подагры на модели конкретных пациентов.

В заключительной главе полученные результаты обобщаются и анализируются в сравнении с современными литературными данными.

Особый интерес вызывает обсуждение результатов работы, касающихся возможности использования генотипирования у пациентов с бессимптомной гиперурикемией для определения рисковости развития подагры, что позволит обосновать как можно более раннее назначение уратснижающей терапии данной когорте больных.

Автореферат диссертации, а также 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в рекомендованных ВАК Минобрнауки России рецензируемых журналах, 1 из которых опубликована в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS, отражают основные положения диссертации.

Материалы диссертации неоднократно докладывались на российских и

международных научных конгрессах, съездах, конференциях.

Оценивая положительно диссертационную работу Мишко М.Ю., следует обсудить ряд вопросов и непринципиальных замечаний:

1. Чем объяснить, что у женщин, включенных в исследование, были значимо выше уровень мочевой кислоты и медиана длительности артрита?
2. Изучение генетических аспектов резистентности к аллопуринолу представляет большой интерес. Встретили ли вы подобные исследования в российской литературе? Какие перспективы представляет открытие генетических маркеров, определяющих резистентность к гипоурикемической терапии?
3. При анализе отдельных аллелей и генотипов ряда генов (MTHFR A1298C и MTRR A66G) вы не получили их взаимосвязи с риском развития подагры, но в моделях полученных вами межгенных взаимодействий данные гены детерминируют риск развития заболевания. Как вы можете объяснить этот факт?
4. Как на практике можно применять модели, полученные вами в ходе исследования?

Следует заметить, что вышеуказанные замечания не снижают ценности проведенного исследования, а представленная диссертация заслуживает положительной оценки и одобрения.

### **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 паспорту специальности 3.1.18 – внутренние болезни, а именно п.1 «изучение распространённости этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезней почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2 «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования», п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п.4 «изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Рецензируемая диссертация Мишко Марины Юрьевны «Некоторые молекулярно-

генетические предикторы развития подагры, тяжести клинического течения заболевания и эффективности уратснижающей терапии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, в которой раскрываются некоторые молекулярно-генетические звенья патогенеза и предикторы развития подагры, а также их влияние на особенности клинического течения заболевания и эффективность гипоурикемической терапии, что имеет существенное значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом.

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.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, доцент,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Пермский государственный медицинский  
университет им. ак. Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера»  
Минздрава России), профессор кафедры  
поликлинической терапии

 Шулькина Софья Григорьевна

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Телефон: + 7 (342) 217-19-38

Электронная почта: shulkina-s@mail.ru

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

Подпись д.м.н., доцента Шулькиной С.Г. заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Болотова И.А.

 «24» февраля 2022 г.

