

Отзыв

доктора медицинских наук, доцента Бухонкиной Юлии Михайловны
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

Учитывая наблюдающийся в последние годы рост заболеваемости подагрой среди пациентов молодого и среднего возраста, проблема ранней диагностики и выявления новых предикторов заболевания, в первую очередь генетических, является достаточно перспективным направлением. В настоящее время подагра рассматривается с позиций коморбидной патологии, характеризующейся не только поражением опорно-двигательного аппарата, почек, но и развитием тяжелых метаболических нарушений, патологии липидного и углеводного обменов, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. В связи с этим, выявление молекулярно-генетических факторов развития подагры, установление их возможного влияния на клиническое течение заболевания и эффективность гипоурикемической терапии представляет значительный научный и практический интерес.

Автором диссертационного исследования поставлена цель – изучить роль некоторых полиморфизмов генов фолатного и пуринового обменов, гена уратных транспортеров в развитии подагры, их взаимосвязь с тяжестью клинического течения заболевания и эффективностью уратснижающей терапии, что является, несомненно, актуальным. Четко и корректно сформулированы задачи, полученные результаты в полной мере нашли свое отражение в выводах и положениях научной работы.

Бесспорной является научная новизна исследования: впервые показано, что полиморфизмы генов фолатного (MTHFR C677T, MTR A2756G) и пуринового (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 определяют риск развития и тяжесть клинического течения подагры. Определены генетические детерминанты, ассоциированные с повышенным риском развития подагры, а также аллели и генотипы, обладающие протективным действием. Автором установлена взаимосвязь между генотипами полиморфных локусов генов MTHFR C677T, ABCG2 C421A rs2231142 и уровнем мочевой кислоты сыворотки крови. Впервые установлено, что носительство SNP гена ABCG2 C421A rs2231142

больными подагрой в популяции русских жителей Забайкальского края является предиктором более тяжелого течения подагры, с многосуставным поражением, высокой частотой формирования тофусов, нарушениями липидного обмена, а также может рассматриваться как одна из важных генетических детерминант клинического ответа на аллопуринол. Методом MDR и GMDR определены прогностические модели межгенных и ген-средовых взаимодействий (на модели больных подагрой с ожирением), позволяющие прогнозировать риск развития подагры.

Работа имеет несомненное практическое значение. Практические рекомендации, вытекающие из диссертации, обосновывают необходимость проведения генотипирования с целью определения вероятности развития подагры в группах риска (пациенты, имеющиеотягощенную наследственность анамнестически и сочетание нескольких внешнесредовых факторов риска). При этом особое внимание следует уделить группе больных, имеющих нарушения метаболизма мочевой кислоты и бессимптомную гиперурикемию. Работа с группами риска позволит разработать методы профилактики заболевания, в том числе решить вопрос о назначении уратснижающей терапии пациентам с бессимптомной гиперурикемией, являющихся носителями установленных в работе полиморфных локусов и их комбинаций. Пациентам с уже диагностированной подагрой целесообразным является определение полиморфизма гена ABCG2 C421A rs2231142 для прогнозирования тяжести течения заболевания и выявления индивидуальной генетической резистентности к аллопуринолу, что позволит своевременно оптимизировать лечебные мероприятия носителям мутантного аллеля A SNP гена ABCG2 C421A (замена аллопуринола на другие уратснижающие препараты).

Диссертационное исследование проведено на достаточно высоком методическом уровне с применением современных методов лабораторной, инструментальной диагностики и статистической обработки. Объем клинического материала, используемого автором для комплексной оценки всех проводимых исследований, достаточный, а полученные данные не вызывают сомнений в их достоверности.

Выводы работы конкретны, правильно соотнесены с названием диссертации, соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат построен логично, освещает все вопросы, связанные с решением поставленной цели.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных трудов, из которых 4 статьи представлены в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 в издании, входящем в международные базы цитирования (Scopus).

Заключение

Таким образом, диссертация Мишко М.Ю. «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 законченной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную научную задачу по установлению новых генетических предикторов, определяющих риск развития подагры, тяжесть клинического течения заболевания и детерминирующих клиническую эффективность уратснижающей терапии. Работа имеет научно-практическое значение. Диссертация отвечает требованиям п. 9 «О порядке присуждения 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 диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, пунктам 1,2,3,4 паспорта специальности 3.1.18. – внутренние болезни, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни.

Краевое государственное бюджетное
образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
«Институт повышения квалификации
специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского
края, профессор кафедры терапии и
профилактической медицины,
д.м.н., доцент



Бухонкина Юлия Михайловна

« 28 » февраля 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Бухонкиной Ю.М. заверяю:

Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
Адрес: 680000 г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
Телефон: (4212) 72-87-15
e-mail: rec@ipksz.khv.ru