

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

директора НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики, профессора кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Полоникова Алексея Валерьевича на диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича на тему: «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18.

Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика.

Актуальность темы

Заболевания соединительной ткани представляют собой обширную группу патологий, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом, среди которой весомую долю занимают болезни опорно-двигательного аппарата (ОДА). Общемировая тенденция старения населения вносит существенный вклад в рост распространённости данной патологии. Наиболее распространенными заболеваниями ОДА, прогрессирующими с возрастом, являются остеопороз (ОП) и остеоартрит (ОА). Мировая статистика показывает, что ОП ежегодно ответственен за почти 9 миллионов переломов, а ОА выявляется у более 40 миллионов европейцев и на фоне старения населения они становятся ведущими причинами инвалидности во всем мире.

Раскрытие молекулярных механизмов развития первичного остеопороза и остеоартрита имеет фундаментальное значение для понимания патогенеза многофакторных заболеваний ОДА. Однако по результатам клинических и генетических исследований моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани остается много нерешенных вопросов, касающиеся их эпидемиологии, молекулярных механизмов патогенеза, подходов к ранней

диагностике, лечению и профилактике. В этой связи оптимизация систем учета пациентов на основании валидированных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических критериев позволит разработать более эффективные алгоритмы оказания медицинской помощи больным с заболеваниями соединительной ткани. Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича посвящено изучению клинико-эпидемиологических аспектов, а также молекулярно-генетических механизмов патогенеза остеопороза и остеоартрита, а также моногенных заболеваний соединительной ткани – несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло. Актуальность исследования, обосновывается высокой медико-социальной значимостью данной патологии и необходимостью создания эффективной системы их ранней диагностики, прогнозирования риска и разработки персонализированных подходов к терапии.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Тюриным А.В., основана на корректном выборе объекта исследования, четкой формулировке цели и задач, использовании репрезентативных выборок, а также применении адекватных и современных клинико-эпидемиологических, генетических и статистических методов, позволивших полностью решить поставленные задачи. Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что диссертантом впервые проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование ОА и ОП и выявлены прогностически значимые ДНК-маркеры, ассоциированные как с заболеваниями в целом, так и с их отдельными нозологическими вариантами. Следует отметить, что автором сформирован Биобанк данных и биологических материалов, включающий уникальные когорты пациентов с наследственными и многофакторными заболеваниями соединительной ткани – остеоартритом, остеопорозом, несовершенным остеогенезом, синдромом Элерса-Данло, не имеющий аналогов в России и отвечающий требованиям мировых стандартов биобанкирования. Полученные результаты имеют потенциал для применения в повседневной

клинической практике. В частности, заслуживают внимание результаты фармакогенетического исследования, которые позволяют внедрить персонализированные подходы к лечению пациентов с остеопорозом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации сформулированы кратко и точно, аргументированы, обоснованы и подкрепляются результатами исследования, полученными на репрезентативных выборках с применением широкого спектра современных методов, используемых в клинических и генетических исследованиях.

Научно-практическое значение полученных результатов

Основные положения работы имеют научное и практическое значение. Полученные результаты вносят неоценимый вклад в понимание патогенеза, в том числе молекулярно-генетических механизмов изучаемой патологии, что является основой для разработки перспективных методик профилактики, диагностики и лечения данной группы заболеваний. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, находят применение при обследовании и лечении больных и внедрены в клиническую практику клиник Башкирского государственного медицинского университета и Республиканского медико-генетического центра. На основе интеграции результатов клинических и молекулярно-генетических исследований с применением различных биоинформатических подходов диссертантом разработаны прогностические модели оценки риска развития остеопороза и остеоартрита, а также риска развития переломов у мужчин и женщин. Благодаря высоким показателям чувствительности, специфичности и прогностической ценности разработанные модели могут использоваться для оценки риска развития ОА и переломов в повседневной клинической практике в рамках реализации концепции персонализированной профилактической медицины. На основании анализа клинической вариабельности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло автором были разработаны алгоритмы диагностики этих заболеваний.

Практическое внедрение данных алгоритмов позволит оптимизировать информацию о фенотипе пациентов и принять решение об объеме генетического исследования. На основании анализа молекулярной архитектуры несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло у пациентов из Республики Башкортостан диссертантом разработаны панели для секвенирования нового поколения, которые продемонстрировали высокую диагностическую способность при умеренных материальных и временных затратах, что делает их привлекательными для ДНК-диагностики данной патологии в РФ.

Содержание диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, материал и методы и результаты исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста, написана академическим стилем. Диссертация всесторонне иллюстрирована, она содержит 63 таблицы и 32 рисунка. Список литературы включает 686 источников, из них 53 – отечественных и 633 – зарубежных авторов.

Во «Введении» диссертации автор обосновывает актуальность своей работы, проводит анализ исследований, выполненной по изучаемой проблеме. В обзоре литературы структурированы и обобщены как вопросы строения и метаболизма соединительной ткани в целом, так и при различных вариантах патологии, а также современное состояние проблемы изучения клинико-генетических аспектов исследуемой патологии. Диссертантом сделан акцент на поиске универсальных элементов патогенеза, анализе коморбидности, в том числе на молекулярном уровне. Литературный обзор дает всестороннее представление об изучаемой проблеме и обосновывает необходимость выполнения диссертационного исследования. В главе «Материал и методы» представлена общая характеристика выборок и методов, использованных в диссертационном исследовании. Результаты исследования включают 7 самостоятельных разделов: анализ распространенность моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани в Республике Башкортостан, клинические особенности заболеваний

соединительной ткани, поиск молекулярно-генетических маркеров многофакторных заболеваний соединительной ткани, исследование молекулярной архитектуры наследственных заболеваний соединительной ткани, анализ молекулярных маркеров с учетом популяционных особенностей, разработка методов диагностики и прогнозирования развития заболеваний соединительной ткани региона и разработка фармакологических подходов к лечению заболеваний соединительной ткани.

Конкретное личное участие автора в получении изложенных результатов

Диссертанту принадлежит идея, основная концепция исследования и разработка дизайна диссертационного исследования. Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, проанализировал многочисленные литературные источники. Все пациенты с наследственными формами патологии соединительной ткани были осмотрены диссертантом лично. Весь материал, представленный в работе, проанализирован и статистически обработан автором самостоятельно. Диссертантом также освоены методики анализа генома человека, успешно примененные в работе. Автор самостоятельно описал, проанализировал, интерпретировал результаты исследования и на их основе сформулировал выводы и практические рекомендации.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме диссертационного исследования опубликована 40 печатных работ, из них 26 научных статей (13 – в рекомендованных ВАК рецензируемых научных журналах, 13 – в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, из них 6 относятся к категории Q1-2), а также 14 материалов конференций.

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Вместе с тем к работе есть некоторые замечания, а к диссертанту имеются вопросы, на которые хотелось бы получить ответы.

Замечания:

1. Учитывая тот факт, что остеоартрит и остеопороза — многофакторные заболевания, развитие которых во многом определяется внешними факторами, было бы крайне интересным в диссертационной работе исследовать роль гено-средовых взаимодействий в реализации предрасположенности к болезням путем совместной оценки полиморфных вариантов генов и средовых факторов риска.

2. Хотя диссертационная работа написана хорошим литературным языком, тем не менее, в тексте встречаются опечатки и в некоторых случаях не совсем корректные фразы. К примеру: “Эти данные свидетельствуют о том, что МПКТ очень полигенна”. Фенотипический признак не может быть очень или не очень полигенным. Другой пример: “Группа наследственных заболеваний соединительной ткани и скелета была впервые выделена американским генетиком МакКьюсиком в 1655 году”. По все видимости, 1655 год - это опечатка, так как Виктор МакКьюсик жил в период с 1921 по 2008 гг.

3. Диссертанту следовало бы унифицировать написание аббревиатур, ограничиваясь или русским или английским языком. Это касается сокращенного обозначения доверительных интервалов - 95%CI или 95% ДИ.

Вопросы:

1. Почему для исследования остеоартрита были выбраны исключительно женщины?

2. Каковы были критерии выбора генов и ДНК-полиморфизмов для включения в исследование?

3. Могли бы Вы обозначить принципиальные различия между прогностическими моделями, разработанными для остеоартрита и остеопороза?

4. Как можно объяснить более частое формирование остеоартрита кистей у лиц с ожирением и почему ожирение защищает от переломов бедра и таза, но связано с увеличением риска перелома проксимального отдела плечевой кости?

5. Каким образом можно объяснить Ваши находки, что избыточная масса тела играет протективную роль в отношении риска развития переломов и рисковую роль в отношении остеоартрита?

6. Для оценки влияния генетических вариантов на минеральную плотность костной ткани на фоне лечения бисфосфонатами Вы использовали метод DID-регрессии. Поясните, с помощью какой статистической программы проводились данные расчеты?

7. Могли бы Вы разъяснить смысл практической рекомендации №5 “Рекомендовано исследование полиморфного варианта rs2297480 гена *FDPS* витамином Д у женщин с постменопаузальным остеопорозом”.

Высказанные замечания никоим образом не снижают ценности и новизны результатов выполненной работы. В целом хотелось бы отметить, что диссертационная работа производит благоприятное впечатление. Материалы и методы, используемые диссертантом, современны и соответствуют целям и задачам исследования. Считаю, что главным достоинством диссертационного исследования является применение комплексного методологического подхода, заключающегося в интеграции эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных методов для решения поставленных задач.

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» представляет собой законченный самостоятельный научно-квалификационный труд, в котором содержится решение научной проблемы, имеющей существенное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней и медицинской генетики, и вносит ощутимый вклад в развитие и совершенствование системы здравоохранения в области эпидемиологии, диагностики, оптимизации лечения и профилактики моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани в Российской Федерации. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г. а её

автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент

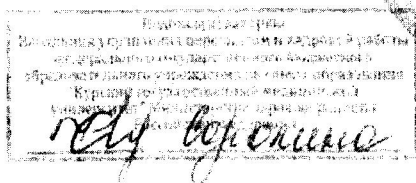
Директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (информ. 1.5.7. Генетика)

д.м.н., профессор

Полоников Алексей Валерьевич

«20» мая 2024 г.

Подпись Полоникова А.В. заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041. К.Маркса,3, г. Курск. Тел. +7(4712) 588-137. E-mail: kurskmed@mail.ru