

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

Диссертационная работа Тюрина Антона Викторовича является оригинальным исследованием, целью которого было комплексное исследование клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, остеоартрита и остеопороза для оптимизации их диагностики и лечения.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы работы не вызывает сомнений, так как впервые на большой выборке пациентов с наследственными вариантами поражения соединительной ткани были проведены исследования молекулярных маркеров заболевания и соответствующими им клиническим характеристикам, а также были проведены аналогичные исследования для многофакторных вариантов патологии соединительной ткани. Выявлен ряд этноспецифических маркеров, а также разработаны новые методы клинической и лабораторной диагностики.

Достоверность результатов исследования

Автор провел последовательный анализ актуальной научной литературы и изложил ее в соответствии с поставленной целью и задачами. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, в ней применены современные лабораторные и инструментальные методы, в том числе денситометрия в режиме Total body, сцинтиграфия, секвенирование нового поколения. Корректно выбраны методы и проведена биоинформационическая обработка полученных данных.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научное исследование Тюрина А.В. посвящено решению важной научной проблемы – комплексному изучению структурных заболеваний соединительной ткани. Полученные результаты вносят значимый вклад в понимание патогенеза, в том числе молекулярно-генетического, что является основой для разработки перспективных методик профилактики, диагностики и лечения данной группы заболеваний. На основании анализа молекулярной архитектуры несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло у пациентов из Республики Башкортостан были созданы панели для секвенирования нового поколения, которые продемонстрировали высокую диагностическую значимость наряду с умеренными материальными и временными затратами, что позволяет считать их перспективными для внедрения в практическое здравоохранение.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

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

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» представляет собой законченный научно-квалификационный труд и содержит новое решение актуальной научной проблемы – комплексного исследование клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, остеоартрита и остеопороза для оптимизации их диагностики и лечения. 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 ее автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Ведущий научный сотрудник группы проточной цитометрии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, д.м.н., доцент (1.5.7. Генетика)

Джемилева Лиля Усениновна

«24» 05 2024 г.

Подпись Джемилевой Л.У. заверена

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

д.м.н.



Зеранова Нариса Константиновна

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, телефон +7 495 500-00-90, e-mail nmic.endo@endocrincentr.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюрина Антона Викторовича «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 исследования

Заболевания соединительной ткани относятся к широко распространенным видам патологий, которые отличаются разнообразием клинических проявлений и генетической гетерогенностью. Эти патологии могут серьезно ухудшать качество жизни больных, вызывая раннюю инвалидность и оказывая значительное влияние на экономическое состояние общества из-за сложностей с диагностикой на начальных стадиях. Несмотря на то, что распространенность нарушений и болезней костно-мышечной системы увеличивается с возрастом, ими страдают все более молодые люди, что делает изучение данной группы заболеваний актуальным и социально значимым.

Диссертационная работа Тюрина А.В. направлена на изучение основных механизмов развития заболеваний соединительной ткани, исследование роли генетических и эпигенетических факторов в формировании как моногенных (например, несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло), так и многофакторных (остеоартрит и остеопороз) форм этих патологий. Исследования генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, механизмов эпигенетического регулирования и идентификации мутаций у больных с наследственными формами этих заболеваний с учетом сопутствующих заболеваний и этнических характеристик, открывают новые данные и расширяют представление о молекулярном патогенезе развития данных заболеваний.

Результаты исследования представляют значительный интерес и имеют большую ценность для улучшения методов медико-генетической помощи, а именно помогают в раннем выявлении риска развития заболеваний и способствуют внедрению индивидуализированных подходов в лечении и оказании медицинской помощи данной когорте пациентов.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Полученные по результатам исследований данные являются достоверными, что обеспечивается оптимальным объемом анализируемой выборки, включающей в себя пациентов с моногенными (64 человека при исследовании несовершенного остеогенеза, 43 человека при исследовании синдрома Элерса-Данло), и с многофакторными формами заболеваний (1463 человека при исследовании остеопороза, 417 человек при исследовании остеоартрита). Все полученные данные анализировались с применением различных подходов и корректных современных алгоритмов статистического анализа биомедицинских данных.

Впервые проведено исследование распространенности остеоартрита, остеопороза, несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан. Выполнен анализ распространенности фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло. Оба этих заболевания обладают выраженной клинической гетерогенностью даже в пределах одной семьи. Ключевыми особенностями несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло являются системное поражение соединительной ткани и частое появление фенотипических признаков дисплазии. У взрослых с несовершенным остеогенезом часто встречается боль в суставах и конечностях, которая не связана с переломами. Выявлено, что сцинтиграфия может служить возможным способом оценки активности болезни у пациентов с несовершенным остеогенезом, включая тех, у кого уровень МПКТ находится в пределах референса. В исследовании также описаны необычные клинические случаи с несовершенным остеогенезом, включая трех пациентов с пятым типом заболевания и круглыми поражениями костной структуры черепа. Разработаны клинические алгоритмы для определения подтипов синдрома Элерса-Данло и алгоритм медикаментозного лечения для взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом. Автором также проведен анализ молекулярных маркеров изучаемых заболеваний с учетом популяционных особенностей региона, что позволило выявить этноспецифические маркеры развития изучаемой патологии соединительной ткани. На основании полученных результатов разработаны модели для прогнозирования риска развития остеоартрита и остеопороза, алгоритмов ДНК-диагностики несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло. Результаты исследования опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» 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 ее автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Исполняющая обязанности заместителя директора по научной работе Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, профессор РАО, д.б.н., доцент (1.5.7. Генетика)

Карунас Александра Станиславовна

«5» июня 2024 г.

Подпись Карунас А.С. заверяю

Ученый секретарь Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, д.б.н.



Бермишева Марина Алексеевна

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, проспект Октября, 71, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450054, телефон +7 347 235-60-88, E-mail: molgen@anrb.ru.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Тюрина Антона Викторовича «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 диссертационной работы Тюрина А.В. не вызывает сомнений, поскольку остеоартрит и остеопороз – наиболее часто встречающиеся заболевания опорно-двигательного аппарата, которые существенно ухудшают качество жизни и трудовой прогноз больных. Раннее выявление факторов риска данных заболеваний является важной и актуальной задачей современной медицины. Изучение клинических характеристик, особенностей диагностики и лечения наследственных вариантов патологии соединительной ткани – несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло, является одним из приоритетных направлений российской и мировой медицины, поскольку они вызывают раннюю инвалидизацию пациентов, а раннее выявление и своевременное лечения позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить прогноз болезни.

Методология исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов. Цель и задачи сформулированы четко. В работе Тюрина А.В., выполненной на достаточном объеме клинического материала, использованы высокоинформативные современные методы обследования, в том числе денситометрия в режиме Total body, сцинтиграфия, секвенирование нового поколения, а обработка первичного материала проведена с применением современных, адекватных статистических методов. Все это позволило диссидентанту получить достоверные, не вызывающие сомнения результаты и сформулировать обоснованные выводы, а также предложить использование в реальной клинической практике рассматриваемые методы диагностики.

Научная новизна и практическая значимость обусловлена проведенным комплексным клинико-генетическим исследованием пациентов с патологией соединительной ткани – остеоартритом, остеопорозом, несовершенным остеогенезом, синдромом Элерса-Данло. Определена частота встречаемости

изучаемых патологий в Республике Башкортостан. При клиническом обследовании выявлена повышенная диспластическая стигматизация у женщин с остеоартритом, а также у пациентов с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло. Для пациентов с несовершенным остеогенезом типичен болевой синдром в суставах и конечностях, не связанный с переломами. Выявлены генетические маркеры развития остеоартрита и остеопороза (*DVWA*, *OPG*, *FDF2*, *VDR*, *COL11A1*, *TPD52*), определена генетическая архитектура пациентов с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло. Оптимизирован алгоритм диагностики несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло, включающий клинический протокол и алгоритм ДНК-анализа генов коллагена I и V типов на основе таргетных NGS-панелей. Предложены клинико-генетические модели развития остеоартрита и остеопороза в целом, а также при различных локализациях. Разработан индивидуальный подход к назначению антирезорбтивной терапии у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом.

По результатам диссертации опубликовано 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 – относящихся к Q1-2), материалы исследования широко представлены в научных докладах на конференциях различного уровня.

Замечаний по автореферату нет. Автореферат хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами, что облегчает восприятие текста, написан литературным языком и легко читается.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» содержит решение актуальной научной проблемы – комплексного исследование клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани. 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 ее автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент (3.1.18 Кардиология).

Кокорин Валентин Александрович

Подпись д.м.н., доцента Кокорина В.А. заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

К.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

«20» мая 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-84-64, rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюрина Антона Викторовича «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 исследования

Повышение средней продолжительности жизни привело к росту распространенности заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте. Данный феномен оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов, в первую очередь тех, кто страдает от заболеваний опорно-двигательного аппарата. Боли, деформации суставов и переломы костей, вызванные этими заболеваниями, серьезно ухудшают функциональные возможности пациентов, а также влияют на их физическое и психологическое состояние. Остеопороз (ОП) и остеоартрит (OA) являются наиболее частыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которые прогрессируют с возрастом и являются ведущими причинами инвалидности на глобальном уровне в свете удлинения продолжительности жизни человека. Кроме того, благодаря прогрессу в методах молекулярной диагностики, стали чаще выявляться наследственные патологии соединительной ткани, такие как несовершенный остеогенез и синдром Элерса-Данло. Это требует создания новых эффективных методов лечения, особенно актуальных для взрослого населения. Изучение молекулярных механизмов, стоящих за развитием первичного остеопороза и остеоартрита, представляет собой ключевой аспект для понимания механизмов болезней скелетной системы. Полиморфизмы и вариации в экспрессии генов, связанные с процессами костного метаболизма, играют важную роль в молекулярной основе заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе в развитии дисплазии соединительной ткани. Диссертационное исследование Тюрина А.В. направлено на изучение связей между молекулярными механизмами остеопороза, остеоартрита и генетическими

аспектами дисплазии соединительной ткани. Осмысление молекулярно-генетических закономерностей, лежащих в основе этих патологий, будет способствовать созданию новых подходов к диагностике и разработке таргетных методов лечения.

Научно-практическое значение полученных результатов

Научное исследование Тюрина А.В. посвящено решению важной научной проблемы – комплексному изучению структурных заболеваний соединительной ткани. Полученные результаты вносят значимый вклад в понимание патогенеза, в том числе молекулярно-генетического, что является основой для разработки перспективных методик профилактики, диагностики и лечения данной группы заболеваний. На основании анализа клинической вариабельности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло автором были разработаны алгоритмы диагностики этих заболеваний, позволяющие определять подтип заболевания на этапе клинического обследования пациента, что может способствовать оптимизации молекулярной диагностики. На основании анализа молекулярной архитектуры несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло у пациентов из Республики Башкортостан были созданы панели для секвенирования нового поколения, которые продемонстрировали высокую диагностическую способность наряду с умеренными материальными и временными затратами, что делает их оптимальными для ДНК-диагностики несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло не только в Республике Башкортостан, но и для пациентов из других регионов.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» представляет собой законченный научно-квалификационный труд и содержит решение актуальной научной проблемы –

исследования клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, остеоартрита и остеопороза. 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 ее автор, Тюрип Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Заведующая научно-консультативным
отделом Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук
(1.5.7. Генетика)

Маркова Татьяна Владимировна

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»)
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
+7 (499) 612-86-07
E-mail: mgnc@med-gen.ru

Подпись Марковой Т.В. заверяю.
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»,
кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

«23» 05 2024 г.

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Тюрина Антона Викторовича «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 исследования

Болезни соединительной ткани представляют собой обширную группу патологий, отличающихся широким диапазоном клинических проявлений и молекулярно-генетической гетерогенностью. Эти заболевания характеризуются тяжестью течения, приводят к раннему наступлению инвалидности и оказывают значительное влияние на качество жизни больных и экономику общества. Важной чертой этих болезней является сложность дифференциальной диагностики на начальных стадиях, делая молекулярно-генетическое тестирование особенно важным. Природа возникновения болезней соединительной ткани до сих пор до конца не изучена. Данное диссертационное исследование ориентировано на анализ механизмов патогенеза болезней соединительной ткани, вклад генетических и эпигенетических факторов в развитие как моногенных (как, например, несовершенный остеогенез и синдром Элерса-Данло), так и многофакторных (остеоартрит и остеопороз) форм заболеваний. В рамках исследования впервые рассмотрены целевые гены, связанные с метаболизмом соединительной ткани, механизмы эпигенетического контроля и проанализированы мутации у больных с наследственными формами заболеваний, в том числе с учетом этнических особенностей. Результаты исследования значительно обогащают понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития болезней соединительной ткани, и вносят весомый вклад в область медицинской генетики и генетического консультирования, способствуя повышению качества диагностики, раннему определению риска развития и персонализированному подходу к лечению данных патологий.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы Тюрина Антона Викторовича подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, которая включает 417 человек для исследования остеоартрита, 1463 человека для

исследования остеопороза, 64 человека для изучения несовершенного остеогенеза и 43 человека для анализа синдрома Элерса-Данло. Кроме того, достоверность результатов подкреплена соответствием дизайна исследования поставленным задачам. Для анализа данных и оценки достоверности результатов были применены современные статистические методики обработки биомедицинских данных.

В Республике Башкортостан было впервые осуществлено исследование распространенности таких заболеваний, как остеоартрит, остеопороз, несовершенный остеогенез и синдром Элерса-Данло. Результаты показали, что остеоартрит встречается с частотой 36,55 случаев на каждые 1000 жителей региона. Распространенность остеопороза составила 0,54 случая на 1000 человек. Показатели распространенности для несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло составили соответственно 5,031 и 3,362 случая на 100 тысяч населения.

Проведенный анализ значений уровней МПКТ у пациентов с ОА различной локализации выявил ряд ассоциаций. Так повышенный уровень МПКТ поясничного отдела позвоночника и высокий индекс массы тела ассоциировались с остеоартритом коленных суставов.

Впервые в Российской Федерации было проведено исследование, нацеленное на анализ фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых, страдающих от несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло. Изучаемые заболевания отличаются значительной клинической гетерогенностью, включая различия в проявлениях среди членов одной семьи. Общим для несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло является системное поражение соединительной ткани и высокая степень проявлений фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. Взрослые с несовершенным остеогенезом часто испытывают болевой синдром в суставах и конечностях, который не связан с переломами. В исследовании было показано, что сцинтиграфия может служить перспективным методом для оценки активности патологического процесса у пациентов с несовершенным остеогенезом даже при нормальном уровне МПКТ. Представлены редкие клинические случаи пациентов с несовершенным остеогенезом V-го типа и с кольцевыми поражениями свода

костей черепа. Также были разработаны клинические алгоритмы для диагностики подтипов синдрома Элерса-Данло и алгоритм медикаментозной терапии для взрослых, страдающих от несовершенного остеогенеза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне и соответствует установленным этическим принципам. Научные положения, выносимые на защиту, четко аргументированы автором и отражают основные идеи работы. Полученные результаты всесторонне проанализированы при помощи современных методов анализа биомедицинских данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Ценность для науки и практики полученных результатов

В данной диссертационной работе были получены принципиально новые данные, имеющие как фундаментальное, так и практико-ориентированное значение в области молекулярного патогенеза заболеваний соединительной ткани. Изучение механизмов генетической и эпигенетической регуляции функций и обмена веществ в соединительной ткани расширило знания о патогенезе как моногенных, так и полигенных патологий с аналогичными симптомами, предоставив новую модель для анализа заболеваний различных органов. Результаты исследования обладают существенной практической значимостью, поскольку позволили оптимизировать алгоритмы диагностики, сформировать регистр пациентов с данными заболеваниями. Заключительный этап работы включал разработку диагностических моделей на основе анализа моделей оценки риска болезни, включая важнейшие клинические и молекулярные показатели. Результаты были внедрены в клиническую практику Клиники БГМУ и ГБУЗ РБ Республиканского медико-генетического центра.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний

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

Профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (3.1.20. Кардиология)

«10» мая 2024 г.

Нечаева Галина Ивановна

Подпись Нечаевой Г.И. заверяю

Начальник управления кадров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Луговой Василий Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, телефон (8-3812) 95-70-0, электронная почта rector@omsk-osma.ru

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Тюрина Антона Викторовича «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 исследования

Соединительная ткань является одной из наиболее распространенных тканей организма человека. Патологии, поражающие соединительную ткань, формируют группу заболеваний с разнообразным клиническим проявлением, что создает трудности в их классификации. В частности, широко встречаются заболевания скелетной соединительной ткани, а именно костной, хрящевой, а также плотной волокнистой ткани, входящей в состав связок и сухожилий. Кроме системных заболеваний соединительной ткани, существуют также заболевания, вызванные первичными нарушениями в их структуре, что приводит к дисфункции и патологическим изменениям. Среди наиболее общих и социально значимых болезней выделяют остеоартрит и остеопороз, а также такие редкие наследственные заболевания, как несовершенный остеогенез и синдром Элерса-Данло, характеризующиеся особенно тяжелой клинической картиной. Наиболее значимые преобразования в осмыслении молекулярного патогенеза заболеваний соединительной ткани стали возможными благодаря разработке новых методик исследования, улучшению их доступности и экономической выгоды. Сегодня возможности генетической диагностики открывают возможности для их применения в клинической практике.

Таким образом, является актуальным исследование заболеваний соединительной ткани, включая широко распространенные – остеоартрит и остеопороз, а также редкие наследственные формы, а исследование эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических аспектов данных заболеваний представляет значительную научную ценность и имеет перспективы внедрения в практическое здравоохранение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе обоснованы, достоверны и аргументированы. Все выводы и рекомендации непосредственно следуют из содержания работы, сформулированы четко и лаконично. Представленные в диссертации ключевые концепции оказывают значительное научное и прикладное влияние. Достоверность полученных результатов обеспечивается соответствием первичной документации: данные исследований, медицинские записи, выписки из амбулаторных карт. Результаты диссертационного исследования нашли своё применение в клинической практике и были внедрены в работу медицинских учреждений (Клиника БГМУ и ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр), что свидетельствует о высокой практической значимости проведённого исследования. Применение полученных данных в лечебной работе подчёркивает значимость и актуальность диссертационного исследования Тюрина А.В. для улучшения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Научно-практическое значение полученных результатов

По результатам проведенных исследований были обнаружены значимые научные данные касательно распространения, коморбидности, а также механизмов развития как моногенных, так и многофакторных болезней соединительной ткани. Обнаружены определенные молекулярные маркеры, которые могут быть применены для выполнения функциональных исследований, целью которых является идентификация новых метаболических путей и механизмов сигнализации, играющих роль в возникновении остеопороза и остеоартрита. Обнаруженные мутации у больных с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло существенно расширяют понимание молекулярной структуры этих заболеваний.

Алгоритмы для диагностики синдрома Элерса-Данло и методы лечения пациентов, страдающих от несовершенного остеогенеза, были включены в

клиническую практику. Также были разработаны, а затем и протестираны, NGS-панели для генотипирования пациентов с наследственными заболеваниями. Эти инновации реализуются в рамках Клиники БГМУ и ГБУЗ Республиканского медико-генетического центра.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, в том числе 26 статей и 14 материалов конференций. Темы, раскрытие в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы. Содержание диссертационной работы Тюрина А.В. «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» соответствует специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» содержит решение актуальной научной проблемы – комплексного исследования клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани. 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 ее автор, Тюрин Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 1.5.7. Генетика.

Профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент (3.1.18. Внушение болезни)

Гайдукова

Гайдукова Инна Зурабиевна

«28» *июня* 2024 г.

Подпись Гайдуковой И.З. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н., доцент

Трофимов Евгений Александрович



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, телефон: (812) 303-50-00 e-mail: rectorat@szgmu.ru