

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Лесняк Ольги Михайловны на диссертационное исследование Тюрина Антона Викторовича на тему: «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика.

Актуальность темы исследования

Заболевания соединительной ткани - одна из наиболее распространенных групп патологий, которая характеризуется значительным клиническим полиморфизмом и молекулярно-генетической гетерогенностью. Они различаются по тяжести течения, могут приводить к ранней инвалидизации и оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и экономику социума. Этиология большинства заболеваний соединительной ткани остается неизвестной, что определяет актуальность молекулярно-генетических исследований, результаты которых могли бы не только установить причины возникновения патологий, но и послужить основой для разработки новых методов лечения. Диссертационное исследование направлено на исследование фундаментальных основ патогенеза заболеваний соединительной ткани, роли генетических и эпигенетических факторов в развитии моногенных (несовершенный остеогенез и синдром Элерса-Данло) и многофакторных (остеоартрит и остеопороз) вариантов патологии. Впервые исследованы не только таргетные гены метаболизма соединительной ткани, но и механизмы эпигенетической регуляции, а также проведен поиск мутаций у пациентов с наследственной патологией с учетом коморбидности и этнических особенностей.

Полученные результаты имеют важное научное значение для понимания молекулярных основ патогенеза патологии соединительной ткани, а также существенное медицинское и социальное значение для повышения эффективности медико-генетического консультирования семей с наследственными и семейными формами заболеваний соединительной ткани и ранней оценки риска развития многофакторной патологии, внедрения концепции персонализированной медицины и таргетного лечения данной группы пациентов.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы Тюрина Антона Викторовича определяется достаточным объемом изученной выборки пациентов и соответствием дизайна исследования поставленным задачам. Анализ полученных данных и оценка достоверности результатов проведены с использованием современных методов статистической обработки биомедицинских данных.

Впервые проведено исследование распространенности остеоартрита, остеопороза, несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан на основании данных обращаемости пациентов за медицинской помощью. Выявленная частота регистрации случаев этих заболеваний сопоставима с другими регионами Российской Федерации.

Изучена минеральная плотность костной ткани (МПК) у пациентов с различными заболеваниями, в том числе у пациентов с остеоартритом различной локализации. Подтверждена ассоциация остеоартрита коленных суставов с повышенным уровнем МПК позвоночника и высоким индексом массы тела. Получены новые данные в пользу определенной роли дисплазии соединительной ткани с развитием остеоартрита у женщин. Следует отметить методологически правильный подход автора при анализе пациентов с остеопорозом: он проводился отдельно у пациентов с низкой МПК и пациентов, перенесших переломы, поскольку низкая МПК – это лишь один из факторов риска переломов.

Впервые в России проведено исследование фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным

остеогенезом и синдромом Элерса-Данло. Оба заболевания характеризуются высокой клинической вариабельностью, в том числе – внутрисемейной. Для НО и СЭД характерны системное вовлечение соединительной ткани и высокая частота встречаемости фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани. Для взрослых пациентов с НО типичен болевой синдром в суставах и конечностях, не связанный с переломами. Показано, что сцинтиграфия является потенциальным методом оценки активности патологического процесса у пациентов с НО, в том числе – с нормальным уровнем МПКТ. Доказано отсутствие ассоциации остеопороза с СЭД. Описаны редкие клинические случаи с фенотипом несовершенного остеогенеза – 3 пациента с V типом заболевания и кольцевые поражения свода черепа с хрупкостью костей. Были сформированы клинический алгоритмы для определения подтипов синдрома Элерса-Данло, а также алгоритм лекарственной терапии для взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом.

Впервые проведено молекулярно-генетическое исследование остеопороза и остеоартрита в когорте женщин и мужчин Республики Башкортостан, исследованы гены-кандидаты и сайты связывания микроРНК, проведен репликативный анализ результатов GWAS-исследований, выявлены маркеры риска и этноспецифические варианты. Разработан индивидуальный подход к назначению антирезорбтивной терапии у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом.

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

По результатам данной диссертации получено принципиально новое знание о молекулярном патогенезе заболеваний соединительной ткани. Понимание механизмов генетической и эпигенетической регуляции структуры и метаболизма соединительной ткани позволяет расширить понимание этиологии моногенных и многофакторных форм патологии со сходными клиническими проявлениями, что может послужить моделью для исследования патологии других органов и систем. С позиции практической медицины исследование моногенных форм патологии соединительной ткани ценно систематизацией и оптимизацией алгоритмов клинической диагностики, созданием регистра данной патологии, оценкой клинико-эпидемиологических характеристик и разработкой алгоритмов ДНК-диагностики, в том числе пренатальной, что позволит проводить эффективное медико-генетическое консультирование отягощенных семей, улучшить доступность высокотехнологичной помощи населению. Завершающим этапом исследования генетических и эпигенетических маркеров многофакторных форм патологии соединительной ткани явилось создание диагностических панелей на основании определения моделей оценки риска развития заболевания, с включением наиболее значимых клинических и молекулярных предикторов. Результаты исследования включены в клиническую практику на базе Клиники БГМУ и ГБУЗ РБ Республиканский медико-генетический центр.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Содержание работы освещено в 40 публикациях, из них 26 – статьи в журналах, входящих в перечни ВАК и международные базы цитирования, в том числе – ряд публикаций в высокорейтинговых журналах, относящихся к 1 и 2 квартилям базы данных Scopus (Biomedicines, International Journal of Molecular

Science, Genes, Diagnostics). Результаты неоднократно представлены на российских и международных конференциях, таких как European Society of Human Genetics (Copenhagen, 2017, Milan, 2018), Генетика человека и патология (Томск, 2017, 2022), Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Казань 2016, Ярославль 2020, Санкт-Петербург 2022), Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Москва 2018-2022), Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017, 2021), World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (Krakow, 2018, Barcelona, 2022), European Congress of Rheumatology (Madrid 2019, Copenhagen, 2022), Евро-Азиатский форум внутренней медицины (Уфа, 2023).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание работы. В автореферате изложены основные разделы проведенного исследования, выводы, практические рекомендации.

Общая характеристика работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста, содержит 63 таблицы и 32 рисунка. Список литературы включает 657 источников, из них 76 – отечественных* и 581 – зарубежных авторов.

В первой главе представлен комплексный анализ данных литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении рассматриваемых заболеваний. Обзор литературы довольно подробный, написан литературным языком и легко читается.

Глава «Материал и методы» включает в себя описание основных этапов исследования, характеристики выборок, включенных в исследование, обозначены критерии включения и исключения, дана детальная клиническая характеристика

обследованного контингента, а также примененных клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и способов их обработки.

В главе «Результаты исследований» представлены полученные данные, касающиеся эпидемиологических, клинических, молекулярно-генетических аспектов остеоартрита, остеопороза, несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло. В этой же главе как заключительная часть каждого раздела приведено обсуждение полученных результатов с учетом актуальных данных литературы.

Заключение, придающее работе законченный вид, четко и структурированно отражает основные полученные результаты исследований, представленные также в положениях, выносимых на защиту и выводах. Основные сформулированные автором выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов исследования, представляются обоснованными и имеющими практическое значение.

Замечания по работе

Имеется одно замечание, касающееся расчета общей распространенности заболеваний (у мужчин и женщин). Автор проводит его путем простого суммирования цифр распространенности заболевания у мужчин и женщин (например, частота остеоартрита среди женщин 20,04%, у мужчин 8,91%, общая – их сумма: 28,95%). Расчет общей распространенности должен проводиться иначе: сумма мужчин и женщин с зарегистрированным заболеванием, деленная на соответствующую популяцию мужчин и женщин.

Также есть ряд вопросов:

1. Почему в исследование включались пациенты с переломами тел поясничных позвонков и не включались пациенты с переломами в грудном отделе позвоночника, так же характерными для остеопороза?

2. У мужчин не было выявлено ассоциации фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани с различными уровнями МПКТ. Проводился ли такой же анализ у женщин? Если да, то каковы его результаты.
3. При лечении взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом автором использовалась следующая схема введения золедроновой кислоты: «30 мг в течение трех дней каждые 4 месяца». Суммарно годовая доза (90 мг) в два раза превышает дозу, используемую в онкологии при лечении костных метастазов, и почти в 20 раз превышает дозу при лечении остеопороза. Прошу привести обоснование этой схемы.
4. В клинической части своей работы автор провел чрезвычайно интересное исследование у женщин с сочетанием остеопороза и остеоартрита. Существуют ли генетические особенности этой группы?

Указанные вопросы заданы в рамках научной дискуссии и не умаляют значимость результатов, полученных в данном исследовании.

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 – оптимизация диагностики и лечения несовершенного остеогенеза, синдрома Элерса-Данло, остеоартрита и остеопороза на основе комплексного исследования клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов этих заболеваний. 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.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., (14.01.22 Ревматология), профессор

Лесняк Ольга Михайловна

«20» мая 2024 г.

Подпись Лесняк О.М. 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

Профимов 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