

ОТЗЫВ

Официального оппонента

Доктора медицинских наук, профессора, начальника отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" Алексеевой Людмилы Ивановны на диссертационную работу Тюрина Антона Викторовича на тему: «Клинико-генетическое исследование моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика.

Актуальность темы исследования

Соединительная ткань (СТ) наиболее широко представлена в организме человека. Заболевания соединительной ткани представляют собой группу патологий, характеризующуюся высокой клинической вариабельностью, что вызывает сложности в определении подходов к классификации этой группы нозологий. Наиболее широко в организме представлена группа скелетной соединительной ткани – кости, хрящи, плотная волокнистая оформленная соединительная ткань в структуре связок и сухожилий. Помимо группы системных заболеваний соединительной ткани, существуют заболевания с первичными изменениями в структуре соединительной ткани, которые приводят к нарушению ее функций и развитию патологических состояний. В данную группу заболеваний входят наиболее распространенные и социально значимые болезни – остеоартрит (ОА) и остеопороз (ОП), а также редкие наследственные заболевания с наиболее тяжелой клинической симптоматикой – несовершенный остеогенез (НО) и синдром Элерса-Данло (СЭД). Несмотря на длительный период исследований по изучению патогенеза данных патологий, на сегодняшний день появляются новые научные данные, которые углубляют понимание патогенеза – в частности, значение воспаления при остеоартрите,

отсутствие прямой корреляции между уровнем минеральной плотности костной ткани и риском переломов при остеопорозе, выявление новых молекулярных причин наследственных заболеваний. Получаемые данные находят отражение в классификациях заболеваний, которые периодически пересматриваются и обновляются.

Наиболее значительные изменения произошли в понимании молекулярного патогенеза заболеваний соединительной ткани, благодаря появлению новых методов исследований, повышению доступности и экономической рентабельности. Возможности генетической диагностики позволяют уже сейчас внедрять данные исследования в клиническую практику, причем спектр и доступность данных методов будут увеличиваться.

Таким образом, на сегодняшний день исследования соединительной ткани являются актуальными и при наиболее часто встречающихся болезнях, таких как остеоартрит и остеопороз, и при редких наследственных формах, которые могут служить моделями максимального проявления патологического процесса. Изучение эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических аспектов данных заболеваний представляет значительную научную ценность и имеет перспективы внедрения в практическое здравоохранение.

Содержание работы

Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Иллюстративный материал представлен 32 рисунками и 33 таблицами.

Во введении изложены необходимые для данного исследования литературные предпосылки, обосновывающие актуальность изучаемой проблемы, цель и задачи.

В литературном обзоре освещается современное состояние проблемы. Автором проработано 657 литературных источников по основным направлениям, изучавшихся в работе, из которых только 76 отечественных

источников, что еще раз подчеркивает недостаточную разработку изучаемых вопросов в России и актуальность проведенного исследования.

В главе II хорошо описаны дизайн работы, четко очерчены все группы, включенных в исследование больных. Обращает на себя внимание большой суммарный объем материала, что поднимает значимость проведенной работы.

Последующие главы отражают собственные результаты проведенной работы. Проведена оценка распространенности ОА и ОП, которые составили 36,55 случаев и 0,54 на 1000 населения, НО и синдрома СЭД: 5,031 и 3,362 случаев на 100 тыс. населения, в Республике Башкортостан в целом, а также в отдельных районах и городах, сравнение с российскими и мировыми данными. Показана динамика общей распространенности ОА: 28,95% в 2020 году и 36,55% в 2022 году, отмечено, что в крупных городах в целом отмечается стабильно более высокий уровень общей распространенности ОА и ОП, что, возможно, связано в большей доступностью медицинской помощи в крупных населенных пунктах.

Отдельной заслугой автора является изучение связи ОА и ОП, описание клинических характеристик многофакторных и наследственных заболеваний, в том числе уровни минеральной плотности костной ткани (МПК) и частоту встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в различных группах обследованных, которые часто просматриваются в реальной клинической практике.

Некоторые фенотипические признаки ДСТ могут быть маркерами развития ОА: повышенная масса тела и хруст в суставах (для ОА в целом), а также висцероптозы (для ОА тазобедренного сустава), варикозная болезнь нижних конечностей, плоскостопие, деформации позвоночника (для ОА коленного сустава), кожная гиперэластичность, геморрагический синдром, тяжелая миопия, хруст височно-нижнечелюстного сустава, плоскостопие и вальгусная установка стоп (для генерализованного ОА) у женщин.

Впервые в России осуществлен поиск молекулярно-генетических предикторов ОА и ОП, исследованы гены-кандидаты и сайты связывания микроРНК, а также проведен репликативный анализ результатов GWAS-исследований.

Автором установлено, что локус rs1061237 (COL1A1) является маркером риска развития ОА у русских женщин, rs6854081 (FGF2) – у татарских женщин, rs229069 (ADAMTSS) и rs73611720 (GDF5) – у метисов и других этнических групп. Маркером риска развития ОП у русских женщин может быть локус rs198470 (TPD52).

На основании клинических и молекулярно-генетических факторов риска развития ОА и ОП были разработаны прогностические модели для ОА.

Благодаря высоким показателям чувствительности, специфичности и прогностической ценности они могут использоваться для оценки риска развития ОА в повседневной клинической практике в рамках реализации концепции персонализированной профилактической медицины.

Помимо новых и оригинальных подходов к получению экспериментальных данных, впервые были внедрены новые методы биоинформатической обработки. Впервые в мире для создания моделей риска развития ОП был применен метод полигенной оценки риска (PRS), разработаны предсказательные модели с высокой прогностической ценностью.

Наибольшей прогностической ценностью обладала модель прогнозирования сочетания переломов и низкой МПК. Анализ чувствительности и специфичности модели показал высокие AUC (0,850), чувствительность (0,826) и специфичность (0,695). Ассоциативный анализ модели подтвердил 6,6-кратное (95%CI: 4,411-10,60; $p=2e-16$) повышение вероятности перелома по сравнению с контрольной группой.

Получена новая информация о клинических проявлениях НО и СЭД у пациентов из Республики Башкортостан, описаны редкие клинические случаи с фенотипом несовершенного остеогенеза с V типом заболевания. Показана

эффективность сцинтиграфия костей для оценки активности заболевания при НО.

В следующих разделах автор описывает исследование молекулярной архитектуры наследственных заболеваний соединительной ткани – НО и СЭД с определением причинных мутаций и гено-фенотипических корреляций. У пациентов с НО выявлено 15 патогенных изменений в гене COL1A1, 10 – в гене COL1A2, по одной мутации в генах P3H1, SGMS2 и IFITM5, в том числе 13 ранее не описанных патогенных изменений: 3 в гене COL1A1, 7 в COL1A2 и 3 мутация в гене P3H1. У 6 пациентов идентифицированы мутации в генах, характерных для других заболеваний. У пациентов с СЭД выявлено 5 патогенных изменений в гене COL5A1 и 3 – в гене COL5A2. Патогенный вариант c.1051G>T (р. Glu351X) в гене P3H1 потенциально может быть этноспецифическим маркером НО у пациентов башкирского происхождения.

Используя клинический протокол и алгоритм ДНК-анализа генов коллагена I и V типов на основе таргетных NGS-панелей, автором оптимизирован алгоритм диагностики НО и СЭД.

На основании данных литературы, фармакогенетических исследований и полученных результатов лечения взрослых пациентов с НО, разработан алгоритм принятия решения для лекарственной терапии данной категории пациентов.

В заключения представлены основные положения работы. Глава изложена кратко и информативно. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Они четко изложены и отражают основное содержание диссертации.

Личное участие автора в получении изложенных результатов

Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов, участвовал во всех клинических и инструментальных исследованиях, а также в изучении и обработке полученных результатов. Автор сопоставил материал исследования с данными, полученными другими исследователями на основании

анализа большого количества литературных источников, сделал обобщающие выводы и дал практические рекомендации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны. Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы кратко и точно. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение. Фактические материалы, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации: протоколам исследований, записям в историях болезни, амбулаторным картам. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Тюриным А.В., находят применение при обследовании и лечении больных и внедрены в практику Клиники БГМУ и ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр.

Научно-практическое значение полученных результатов

По результатам проведенных исследований получены новые научные данные о распространенности, коморбидности, патогенезе моногенных и многофакторных заболеваний соединительной ткани. Выявлены молекулярные маркеры, которые могут быть использованы для проведения функциональных исследований с целью выявления новых метаболических и сигнальных путей в развитии остеопороза и остеоартрита. Мутации, выявленные у пациентов в НО и СЭД, вносят значительный вклад в понимание молекулярной архитектуры данных заболеваний.

В клиническую практику внедрены алгоритмы диагностики пациентов с синдромом Элерса-Данло и лечения пациентов с несовершенным остеогенезом. Разработаны и протестированы диагностические NGS-панели для генотипирования пациентов с наследственными формами патологий.

Внедрение осуществляется на базе Клиники БГМУ и ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, в том числе 26 статей и 14 материалов конференций. Темы, раскрытые 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. В процессе ознакомления с работой возник ряд вопросов, ответы на которые хотелось бы получить в рамках дискуссии:

1. Какой вклад в понимание концепции остеоартрита как заболевания вносят полученные данные?
2. Дискуссионным остается вопрос сочетания остеоартрита и остеопороза. Какие новые данные были получены по результатам ваших исследований?

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.

Официальный оппонент:

Начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", д.м.н., (14.01.22 Ревматология), профессор

Алексеева Людмила Ивановна

«20» Июль 2024 г.



Подпись Алексеевой Л.И. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", к.м.н.



Никитинская Оксана Анатольевна

ФГБНУ НИРИ им. В.А. Насоновой, Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А, телефон +7 (495) 109-29-10, электронная почта sokrat@irramn.ru