

МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения

(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной, инновационной
и международной работе

Л.Ф. Телешева

2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Ходус Елены Андреевны «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите» выполнена на кафедре Терапии Института дополнительного профессионального образования.

В 2007 году Ходус Е.А. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинскую государственную медицинскую академию Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Ходус Е.А. в 2016 году приказом ректора № 1365–л/ст от 07.11.2016 года была прикреплена для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на кафедру Терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка об обучении (периоде обучения) выдана в 2017 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; справка об обучении (периоде обучения) выдана в 2018 году федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки соискатель Ходус Елена Андреевна работала в ООО «СОНАР» в должности врача-ревматолога, а также в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Челябинский государственный университет» на кафедре Микробиологии, иммунологии и общей биологии в должности старшего лаборанта лаборатории учебных дисциплин.

Научные руководители:

- Девальд Инесса Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Бурмистрова Александра Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Микробиологии, иммунологии и общей биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными руководителями.

Цель и задачи сформулированы совместно с научными руководителями.

Дизайн исследования разработан совместно с научными руководителями.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом.

Получение и интерпретация клинико-анамнестических данных осуществлялись лично диссертантом; инструментальные исследования – совместно с сотрудниками отделения лучевой диагностики (заведующий – Соколова Л.В.), отделения эндоскопии (заведующий – Демидов А.К.), отделения ультразвуковой диагностики (заведующий – Ведерникова С.А.) МАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени Городской клинической больницы №1 г. Челябинска; лабораторные исследования – совместно с сотрудниками лабораторной службы (заведующий – к.м.н. Свиридов М.А.) МАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени Городской клинической больницы №1 г. Челябинска; экспериментальные исследования – совместно с сотрудниками отдела молекулярно-биологической диагностики (заведующий – к.м.н. Суслова Т.А.) ГБУЗ Челябинской областной станции переливания крови.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на научно-практических мероприятиях проводилось соискателем как лично, так и в соавторстве.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: аплификаторе «Терцик» (Россия), приборе для полимеразной цепной реакции в реальном времени «АНК-32» (Россия), анализаторе биохимическом Биалаб-100 (Россия), анализаторе автоматическом комбинированном биохимическом и иммуноферментном BioChemAnalette (США), многофункциональном рентгеновском комплексе Shimadzu (Япония), ультразвуковом сканере Xario SSA-660A (Япония). Теория

построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (P. Rangannathan, H. McLeod, 2006; S.A. Owen et al., 2013; L.A. Davis et al., 2014; M. Hashiguchi et al., 2016). Идея базируется на обобщении передового опыта в области генетического прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica v. 10.0, Arlequin v. 3.1. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Новизна и практическая значимость

В ходе исследования разработана научная концепция персонализированного подхода к назначению базисной противовоспалительной терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом.

Впервые у больных ревматоидным артритом показано наличие межиндивидуальных различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов генов RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) и определены предикторы эффективности и резистентности к лечению метотрексатом.

Впервые у больных ревматоидным артритом установлена взаимосвязь различий терапевтической эффективности метотрексата с генотипическими комбинациями полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1.

Впервые у больных ревматоидным артритом идентифицированы генетические маркеры низкого риска метотрексат-индуцированной гепатотоксичности.

Практическая значимость полученных данных заключается в том, что предварительное молекулярно-генетическое типирование больных ревматоидным

артритом с определением однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла является важным компонентом прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат и может использоваться в клинической практике врача-ревматолога для персонализированного подхода к лечению ревматоидного артрита.

Перспективность использования полученных результатов для науки заключается в расширении современных представлений о влиянии генетических факторов на эффективность и нежелательные реакции лекарственной терапии.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя подтверждается участием во II-ой Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии» в рамках Пермского научного форума (Пермь, 2015), XIV Конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017).

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Ходус Елены Андреевны является определение особенностей течения тех или иных ревматических заболеваний при их сочетании с другой патологией внутренних органов, тактика корригирующей терапии; изучение прогноза ревматических заболеваний, рецидивов болезней в зависимости от вида и метода используемого лечения, отработка наиболее оптимальных направлений в терапии.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.22 – Ревматология.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах

Тема диссертации утверждена решением ученого Совета, протокол № 6 от 27.01.2017. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета, протокол № 8 от 23.03.2018.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Роль генетических полиморфизмов в этиологии и патогенезе мультифакториальных заболеваний человека» (№ государственной регистрации 012001461122). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 6 научных работ, из них 5 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus).

Соискателем опубликованы 5 статей, 1 тезисы, общим объемом 1,08 печатных листа, авторский вклад 88,78 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Хромова, Е.Б. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы в прогнозировании эффективности терапии артритов аутоиммунной этиологии / Е.Б. Хромова, Е.А. Ходус, И.В. Девальд, Т.А. Суслова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3 (17). – С. 619-621.

2. Ходус, Е.А. Влияние полиморфизма C3435T гена MDR1 на гепатотоксичность и эффективность терапии метотрексатом у больных с ревматоидным артритом / Е.А. Ходус, И.В. Девальд, А.Л. Бурмистрова, Е.Б. Хромова, А.С. Пинчук // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 566-568.

3. Ходус, Е.А. Полиморфизм гена RFC-1 80A>G в прогнозировании эффективности терапии метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, И.В. Девальд, Т.А. Суслова // Медицинская иммунология. – 2015. № 3s (17). – С. 99-100.

4. Девальд, И.В. Полиморфизм RFC-1 80G>A как возможный предиктор ответа на терапию метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Пилотный

проект / И.В. Девальд, Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, А.Л. Бурмистрова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – № 3 (14). – С. 236-243.

5. Девальд, И.В. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом / И.В. Девальд, Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, О.Б. Несмеянова, А.Л. Бурмистрова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С. 149-153.

Диссертация «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите» Ходус Елены Андреевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Заключение принято на совместном заседании Проблемной комиссии № 6 и кафедры Терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 25 чел. Результаты голосования:

«за» - 25 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 16 от 30.05.2019.

Председатель заседания:

Долгушина Анастасия Ильинична
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой Госпитальной терапии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

