

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Абдулганиевой Д.И. на диссертацию Ходус Елены Андреевны на тему:
«Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии
метотрексатом при ревматоидном артрите» представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность исследования

По данным ВОЗ распространенность ревматоидного артрита (РА) в мировой популяции составляет около 1%. В Российской Федерации эти цифры достигают 0,61-1% от общей численности населения. Помимо широкой распространенности немаловажное значение имеет и социальный аспект заболевания, поскольку при РА характерна прогрессирующая деструкция суставов с ранней потерей трудоспособности и инвалидизацией. Несмотря на значительные успехи современной медицинской науки эффективная терапия этого заболевания остается одной из актуальных проблем ревматологии. Согласно современным российским и европейским рекомендациям «якорным» противовоспалительным препаратом для лечения РА в настоящее время признан метотрексат. На сегодняшний день, терапия метотрексатом осуществляется преимущественно эмпирически, без учета индивидуальных особенностей пациента, что может приводить в некоторых случаях к неэффективности проводимого лечения или развитию побочных реакций. В настоящее время доказано, что эффективность и переносимость лекарственной терапии в большинстве случаев является генетически детерминирована, а предварительное определение молекулярно-биологических особенностей пациента может иметь прогностическое значение в предупреждении неэффективности и нежелательных реакций терапии.

Неясность многих вопросов генетических предикторов эффективности и резистентности, а также гепатотоксичность метотрексата у пациентов РА, послужила убедительным основанием для выполнения выбранного Е. А.

Ходус научного исследования. Автором сформулированы цель и задачи исследования, позволяющие комплексно решить поставленную проблему.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. В качестве ведущего направления работы Е.А. Ходус была использована гипотеза о том, что углубленное молекулярно-генетическое изучение генов фолатного цикла позволит выявить предикторы терапевтической эффективности или резистентности к метотрексату, а также спрогнозировать развитие метотрексат-индуцированной гепатотоксичности у пациентов РА.

Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современны, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленным задачам методами статистической обработки.

Достоверность научных положений, выносимых на защиту, обусловлена большим количеством пациентов РА - 85 человек. Методологически работа была выполнена в два этапа: на первом проспективном этапе автором была проведена оценка эффективности и нежелательных реакций метотрексата у пациентов РА в ходе шестимесячной терапии; второй этап исследования соответствовал дизайну «случай-контроль» и включал в себя углубленное молекулярно-генетические исследования по результатам которых сопоставлялась эффективность терапии метотрексатом, а также метотрексат зависимое поражение печени. Кроме традиционных статистических методов обработки материала, автор выполнила одномерный логистический анализ с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала, что также свидетельствует о достоверности научных положений и сформулированных по результатам работы выводов и рекомендаций.

Основные положения работы, представленной автором, отличаются новизной. Впервые было изучено и проведен расширенный одномоментный анализ распределения частот аллелей и генотипов 5 генов фолатного цикла RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins), а также генотипических комбинаций генов RFC-1 и MDR1 у пациентов РА. Также впервые автором было оказано наличие межиндивидуальных различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов вышеуказанных генов у пациентов РА с разным терапевтическим ответом на метотрексат и определены предикторы эффективности (аллель TS 6bp del; генотипы TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins, генотипические комбинации полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1) и резистентности (генотипы GGH -401TT и TS 6bp ins/ins) терапии, а также низкого риска развития гепатотоксичности (генотипы MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins).

В заключении отражены и обсуждены основные этапы работы, полученные результаты. Выводы логически следуют из результатов проведенного исследования и в полном объеме отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные автором, подтверждаются проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе в первую очередь врачам-ревматологам, а также терапевтам и врачам общей практики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа имеет выраженную научно-практическую значимость, поскольку в ней представлены данные о возможности прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат. Так Е.А. Ходус доказала, что предварительное молекулярно-генетическое типирование проводимое у пациентов РА имеет важное значение для персонализированного подхода к назначению базисной терапии метотрексатом с минимизацией риска резистентности и развития метотрексат-индуцированной гепатотоксичности.

Полученные результаты убедительно обосновывают необходимость внедрения предварительного генетического типирования пациентам РА в клиническую практику врачей ревматологов для персонализированного подхода к назначению метотрексата.

Теоретические положения диссертационного исследования могут использоваться в дальнейших научных исследованиях, посвященных поиску генетических предикторов терапевтического ответа на метотрексат и другие лекарственные средства, используемые в терапии ревматоидного артрита.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 5 работ (4 статьи и 1 тезисы) в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации и 1 работа в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus).

Оценка содержания работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, приложения и списка литературы. Текст диссертации изложен на 96 страницах, содержит 4 рисунка и 18 таблиц, где отражены основные результаты работы. Список литературы включает в себя достаточное количество источников - 146, которые соответствуют теме исследования.

Обзор литературы изложен на 25 страницах и представляет собой подробный систематизированный подбор данных, отражающих основные положения, касающиеся основ патогенеза РА, механизма действия и нежелательных реакций метотрексата, и их возможной взаимосвязи с

полиморфизмами генов фолатного цикла, что логично обосновывает актуальность темы.

Во второй главе, посвященной изложению материала и методов исследования, автор представляет структуру и клиническую характеристику пациентов РА, методологию и дизайн исследования, а также методы исследования и подходы к статистической обработке.

Третья глава содержит результаты собственных исследований и их обсуждение. В данном разделе Ходус Е.А. приводит результаты собственных исследований в тексте и таблицах, систематизирует полученную в исследовании информацию, сравнивает собственные данные с данными литературы, аргументирует свои заключения.

Выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы, подтверждаются представленным материалом и логически вытекают из содержания научной работы.

Основные положения диссертации и фактический материал с достаточной полнотой отражены в автореферате и публикациях, а также сообщены на II Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии» в рамках Пермского научного форума (Пермь, 2015 г.), XIV Конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017 г.).

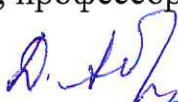
Заключение

Таким образом, диссертация Ходус Елены Андреевны на тему «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной актуальной задачи современной ревматологии – определены аллели и генотипы генов фолатного цикла оказывающие влияние на индивидуальный терапевтический ответ к метотрексату и имеющие значение при развитии метотрексат-индуцированной гепатотоксичности у пациентов РА.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа Ходус Е.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни), доктор медицинских наук, профессор



Абдулганиева Диана Ильдаровна

« 16 » 01 2020г.

Подпись заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, Абдулганиевой Дианы Ильдаровны «Заверяю»



Подпись проф. Д.И. Абдулганиевой заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент О.Р. Радченко
« 16 » 01 20 20г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Тел. (843) 236-03-93. e-mail: rector@kazangmu.ru. Адрес официального сайта организации: <http://www.kazangmu.ru>