

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01

На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 21.02. 2020 г., № 2

О присуждении Ходус Елене Андреевне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 29.10.2019г., протокол № 29, диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Ходус Елена Андреевна, 1984 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 2007 году окончила обучение в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Работает 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.

Научный руководитель – 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 (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64);

Научный консультант – Бурмистрова Александра Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Микробиологии, иммунологии и общей биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет» (454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129).

Официальные оппоненты:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бабаева Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном и подписанном Годзенко Аллой Александровной, доктором медицинских наук, профессором кафедры ревматологии, указала, что диссертация Ходус Елены

Андреевны «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – изучены особенности распределения аллелей и генотипов генов фолатного цикла (RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS) у больных ревматоидным артритом с разной эффективностью и переносимостью терапии метотрексатом на основании чего идентифицированы генетические маркеры эффективности, резистентности и низкого риска гепатотоксичности проводимого лечения.

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что Ходус Е.А. разработана концепция персонализированного подхода к назначению базисной противовоспалительной терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Автором установлена корреляция эффективности и переносимости лечения с однонуклеотидными полиморфизмами генов фолатного цикла, которые регулируют механизм цитостатического действия препарата. Определение фармакогенетических маркеров позволяет выявить и предупредить неэффективность и развитие побочных эффектов базисного лечения, оптимизировать терапию основного заболевания.

Результаты и выводы диссертационной работы Ходус Е.А. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения. Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях для врачей ревматологов, врачей первичного звена, а также ординаторов для повышения информированности о перспективных возможностях терапии ревматоидного артрита.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №

650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. - «Ревматология».

Соискатель имеет 6 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе числе 5 работ (4 статьи и 1 тезисы) в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований и 1 работу в журнале, входящем международных реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus). Ссылки на публикации достоверны. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Ходус Е.А., Влияние полиморфизма С3435Т 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.

2. 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.

3. 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. – Т57, №2. – С. 149-153.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва от:

Исакановой Амины Океановны, кандидата медицинских наук,
заместителя главного врача по медицинской части Муниципального
автономного учреждения здравоохранения Ордена

Трудового Красного Знамени Городской клинической больницы №1 г. Челябинска, доцента кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Везиковой Натальи Николаевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»;

Попова Артема Анатольевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меньшиковой Ларисы Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой семейной медицины Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала РМАНПО Минздрава России, главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Иркутской области

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов и согласием на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- у больных ревматоидным артритом показаны различия в терапевтической эффективности и переносимости базисного лечения метотрексатом в зависимости от аллельных полиморфизмов следующих генов фолатного цикла: RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS;

- идентифицированы генетические маркеры эффективности и резистентности к терапии метотрексатом: TS 6bp del, TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins и GGH -401TT, TS 6bp ins/ins соответственно.

- выявлена корреляция различий терапевтической эффективности метотрексата не с изолированными мутациями генов-транспортеров RFC-1 и MDR1 а с генотипическими комбинациями их полиморфных вариантов (RFC-1 80G>A и MDR1 C3435T), что говорит об их совместном влиянии на результативность лечения.

- установлены предикторы низкого риска нежелательных реакции, а именно метотрексат-индуцированной гепатотоксичности, что обусловлено носительством гетерозиготных генотипов MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые установлено влияние генетических факторов на эффективность и переносимость базисного лечения метотрексатом у больных ревматоидным артритом;

- впервые выполнено расширенное молекулярно-генетическое типирование пациентов с ревматоидным артритом на носительство мутаций в генах фолатного цикла;

- впервые идентифицированы генетические маркеры результативности терапии метотрексатом: эффективности, резистентности и низкого риска гепатотоксичности, влияющие на прогноз течения ревматоидного артрита и тактику ведения больных;

- доказано, что предварительное молекулярно-генетическое типирование больных ревматоидным артритом может решить вопрос персонализированного подхода к назначению метотрексата у больных ревматоидным артритом.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также методов молекулярно-генетического типирования больных, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Основные результаты данного исследования внедрены и применяются в практической деятельности врачей-ревматологов клинического отделения ООО «СОНАР» в целях профилактики неэффективности и нежелательных реакций метотрексата у больных ревматоидным артритом. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры Терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» в курсе лекций и практических занятий по ревматологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

- достаточное количество включенных пациентов ($n=85$), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов.

- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica 10.0.

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными.

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

- полученные результаты сопоставлены с результатами других авторов.

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России «Роль генетических полиморфизмов в этиологии и патогенезе мультифакториальных заболеваний человека» (государственная регистрация № 012001461122).

Личный вклад автора состоит в самостоятельном проведении анализа научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем и научным консультантом определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для их достижения. В рамках данной работы диссертантом выполнено следующее: принимала участие в разработке индивидуальных карт, которые заполнялись на каждого больного; осуществлялся набор пациентов, их комплексное обследование; создана и заполнена электронная база для хранения информации; проводилось лечение больных согласно дизайну исследования. Выполнен статический анализ полученных данных, проанализированы и сопоставлены с данными других авторов полученные результаты работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

На заседании 21.02.2020 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Диссертационный совет принял решение присудить Ходус Елене Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук (по специальности 14.01.22 – «Ревматология»), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за- 15, против - один, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
к.м.н.



Дыдыкина Ирина Степановна

21.02.2020