

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

Заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01
В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.02.2020 г.

Защита диссертации Ходус Е.А.

«Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.22 – ревматология

Москва – 2020

СТЕНОГРАММА

Заседания Диссертационного совета Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Ходус Елены Андреевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 21.02.2020 г. протокол № 2

Председатель диссертационного совета,

академик РАН, профессор, д.м.н.

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 16 человек, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 15 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

№	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1.	Насонов Е.Л., председатель	д.м.н.	14.01.22
2.	Эрдес Ш., заместитель	д.м.н.	14.01.22
3.	Дыдыкина И.С., ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
4.	Алекберова З.С.	д.м.н.	14.01.22
5.	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
6.	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
7.	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
8.	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
9.	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
10.	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
11.	Жиляев Е.В.	д.м.н.	14.01.22
12.	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
13.	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
14.	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
15.	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
16.	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22

В повестке дня совета защита диссертации Ходус Е.А. 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».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64) на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования.

Диссертация принята к защите на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 - 29.10.2019г., протокол № 29.

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.

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета, к.м.н. Дыдыкиной И.С.

Дыдыкина И.С. (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

Соискатель Ходус Елена Андреевна, 1984 года рождения, в 2007 году окончила Челябинскую государственную медицинскую академию по специальности «лечебное дело». После окончания института работала врачом интерном, затем окончила ординатуру, специализация по ревматологии пройдена в 2010 году, после чего работала врачом-ревматологом, затем обучалась в магистратуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет» (454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129), в настоящее время совмещает работу врача-ревматолога и на кафедре микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «ЧелГУ».

Диплом подтвержден, копия выдана. Полный текст диссертации размещен на сайте института ревматологии им. В.А. Насоновой 21 июня 2019 года, документы и заявление приняты 07 октября 2019 года. Получены положительные отзывы обоих научных руководителей и обоснование назначения научного консультанта для выполнения данной работы. Обоснованием является то, что работа выполнена на стыке двух специальностей и в связи с тем, что была необходима помощь генетика для выполнения клинической работы ученый совет принял решение присоединить

к выполнению работы специалиста фундаментального направления науки. Этический комитет поддержал выполнение данного исследования, в материалах личного дела представлен протокол от 2013 года. Диссертация представлялась в ученый совет к рассмотрению по месту выполнения работы (ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации), было принято решение об изменении шифра специальности с 14.01.04 – внутренние болезни на 14.01.22 – ревматология. Соискатель дополнительно сдала экзамены кандидатского минимума не только по таким дисциплинам как клиническая иммунология и аллергология, внутренние болезни, английский язык, история философии и науки, но и по специальности ревматология в нашем совете.

Представлена экспертно-аналитическая справка об оригинальности работы, которая составляет 90%. Проверка документов выполнена в срок комиссией по проверке первичной документации. 8 октября 2019 г. на заседании диссертационного совета, протокол № 25 была назначена экспертная комиссия в составе профессора, д.м.н. Муравьева Ю.В., профессора, д.м.н. Гордеева А.В., д.м.н. Галушко Е.А., которые подготовили заключение о соответствии диссертации шифру специальности 14.01.22 - ревматология и полноте изложения материалов диссертации в научной печати. Были предложены кандидаты в оппоненты и ведущая организация.

После получения согласия и сведений от ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации; согласия и сведений от официальных оппонентов (профессора, доктора медицинских наук Абдулганиевой Дианы Ильдаровны и профессора, доктора медицинских наук Бабаевой Аиды Руфатовны) на заседании диссертационного совета 29.10.2019 протокол № 29, диссертация Ходус Е.А. была принята к защите. Были утверждены выше указанные оппоненты и ведущая организация, дано

разрешение на печать и рассылку автореферата. Объявление о защите на сайте нашего института сделано 20 ноября 2019 года, на сайте ВАК 20 ноября 2019 года. Таким образом, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, гости, Ходус Е.А. выполнила все требования, которые предъявляет ВАК к соискателю на этапе подготовки к защите.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется диссертанту. Пожалуйста, Елена Андреевна, у вас 20 минут. (Ходус Е.А. излагает основные положения диссертации).

Е.Л. Насонов: Спасибо уважаемая, Елена Андреевна. Сейчас у нас вопросы. Пожалуйста, какие есть вопросы? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

Д.Е. Каратеев: К сожалению, или к счастью работа вызывает много вопросов. Коротко, по дизайну это ретроспективное исследование, когда вы анализировали по факту 85 человек, которые у вас прошли. При этом сразу вызывает вопрос следующее в отношении критериев исключения для исследования: возраст начала заболевания в среднем 50 лет, возраст больных, включенных в исследование 55 лет, т.е. 5 лет больные чем-то другим лечились или они ничем не лечились? Как вы это прокомментируете?

Е.А. Ходус: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, спасибо за вопрос. Все больные, которые были включены в наше исследование были «наивными» по базисной противовоспалительной терапии метотрексатом. Часть из них попали в наше исследование, к сожалению, уже с поздними стадиями заболевания и возраст дебюта болезни соответственно был таков.

Д.Е. Каратеев: Это получается несоответствие рекомендациям? Т.е. больные не получали никакой терапии или получали какую-то другую базисную терапию?

Е.А. Ходус: Большинство из больных, к сожалению, получали терапию только нестероидными противовоспалительными препаратами и базисной терапии не было.

Д.Е. Каратеев: Понятно. Теперь проясните пожалуйста по поводу дозировок метотрексата и пути введения.

Е.А. Ходус: Спасибо за вопрос. По поводу дозировок метотрексата: все больные получали дозировки от 10 до 17,5 мг в неделю в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости терапии. Большее число больных, включенных в исследование получали парентеральные формы метотрексата, в частности, его подкожную форму.

Д.Е. Каратеев: А почему тогда доза не превышала 17,5 мг?

Е.А. Ходус: У части больных на фоне проводимой нами терапии была достигнута ремиссия заболевания, а у части - возникла гепатотоксичность, которую мы должны корректировали путем снижения дозы, назначением гепатопротекторов.

Д.Е. Каратеев: Можете ли вы сказать, что эта доза 17,5 мг была максимально переносимой? Какая получилась средняя доза?

Е.А. Ходус: Средняя доза у наших больных получилась 15 мг в неделю и часть из них достигли ремиссии на фоне этой дозы метотрексата.

Д.Е. Каратеев: Понятно. Пожалуйста поясните какими вариантами критериев ответа на терапию вы пользовались.

Е.А. Ходус: Вариантом критериев ответа на терапию, согласно рекомендациям EULAR, была оценка динамики индекса DAS28.

Д.Е. Каратеев: И соответственно? Там есть градации.

Е.А. Ходус: При конечных значениях индекса DAS28 менее 3,2, ответ на терапию оценивали, как хороший при динамике индекса DAS28 более 1,2 баллов, при конечных значениях индекса в диапазоне от...

Д.Е. Каратеев: Прошу прощения. Если можно я уточню. У вас больные не делятся на хорошо отвечающие, умеренно отвечающие и не отвечающие. У вас больные делятся на ответчиков и неответчиков. Вот с этим связан мой вопрос. Кого вы считали ответчиками, а кого неответчиками?

Е.А. Ходус: Неответчиками мы считали больных, у которых динамика индекса DAS28 составила менее 0,6 баллов, а при сохраняющейся высокой активности заболевания динамика индекса DAS28 была в диапазоне от 0,6 до 1,2 баллов.

Д.Е. Каратеев: Т.е. неотвечниками вы считали всех больных, у которых динамика DAS28 была меньше 0,6 баллов в независимости от активности заболевания.

Д.Е. Каратеев: И последний вопрос следующий. Поясните пожалуйста. Естественно будет возникать вопрос приоритетности и научной новизны. Как соотносятся ваши данные по генетическому исследованию больных с зарубежными исследованиями? Это первое. И второе. Если мы возьмем первое положение, выносимое на защиту, то можно понять, что между разными пациентами, получающими метотрексат есть определенные различия по ответу на терапию. В чем собственно заключается новизна первого положения, выносимого на защиту? Мы хорошо знаем, что разные больные по-разному отвечают на терапию.

Е.А. Ходус: Спасибо, Дмитрий Евгеньевич. Что касается первого вопроса, в настоящее время за рубежом активно ведутся работы по поиску различных генетических предикторов эффективности и переносимости терапии метотрексатом, в частности среди генов фолатного цикла. Что касается второго вопроса, то позволю с Вами согласиться, что индивидуальная вариабельность терапевтического ответа существует при любой терапии, у нас таких работ немного.

Д.Е. Каратеев: Все-таки ваши данные по генетике совпадают или не совпадают с зарубежными данными?

Е.А. Ходус: Отчасти наши данные совпадают с зарубежными исследователями. Это касается генов тимидилатсинтазы, метилентетрагидрофолатредуктазы и гамма-глутамилгидролазы, в части случаев мы не получили совпадения, что возможно обусловлено популяционными особенностями.

Е.В. Жилев: Уважаемая Елена Андреевна, скажите пожалуйста, вы в качестве проявлений токсичности анализировали только изменение уровня трансаминаз? А другие проявления токсичности они вообще не учитывались или все-таки анализировались? Потому что у вас получилось, что общий

уровень побочных эффектов 12% и это за счет изменения трансаминаз. А какие-то другие проблемы с переносимостью были зафиксированы в вашем анализе или нет? И проверялась ли их связь с генетическими предикторами?

Е.А. Ходус: Глубокоуважаемый Евгений Валерьевич, спасибо за вопрос. В ходе исследования мы анализировали все возможные побочные эффекты терапии, в частности угнетение кроветворения и др., но в ходе работы нами было зафиксировано только повышение уровня трансаминаз и соответственно мы проводили корреляционную связь генетических особенностей именно с нарушением функции печени, потому что других побочных эффектов не было зарегистрировано.

Т.В. Попкова: Елена Андреевна, вопрос тоже в плане терапии. Были ли у вас пациенты, которые получали метотрексат вместе со статинами?

Е.А. Ходус: Глубокоуважаемая Татьяна Валентиновна, спасибо за вопрос. В ходе исследования у нас были пациенты, которые получали терапию статинами, но они как раз не вошли в ту группу, у которых отмечалось повышение уровня трансаминаз.

Е.Л. Насонов: Спасибо. Елена Андреевна, спасибо. Дорогие коллеги, спасибо. Я думаю, что еще будут выступления. Давайте двигаться дальше. Слово предоставляется научному руководителю, к.м.н. Девальд Инессе Валерьевне, несколько слов, пожалуйста, расскажите по поводу вашего соискателя.

И.В. Девальд: положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Спасибо, Инесса Валерьевна.

Объявляем технический перерыв. Прошу раздать членам совета проекты заключения.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется Дыдыкиной И.С.

И.С. Дыдыкина: Глубокоуважаемые коллеги, я напомню, что данная работа предполагалась к защите по специальности внутренние болезни и иммунология по месту ее выполнения и наша организация планировалась в качестве ведущего учреждения, но на заседании ученого совета было принято решение о том, что данная работа не соответствует заявленному шифру

специальности, о чем и было сообщено. В результате соискатель изменила направление работы, сдала дополнительные экзамены, получила после этого одобрение, разрешение, повторно выступала на заседании своего ученого совета и получила 20 июня 2019 года заключение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о первичной экспертизе. Работа слушалась неоднократно и данное заключение, причем каждый раз давалась положительная оценка работе, в том числе на последнем заседании, которое было посвящено первичной экспертизе. Было сделано заключение о том, что работа и соискатель соответствуют присуждению ученой степени кандидата медицинских наук, работа выполнена по специальности 14.01.22 – ревматология и может быть представлена к защите на диссертационном совете в нашем институте. В качестве рецензентов выступали доктор медицинских наук, профессор Теплякова Ольга Вячеславовна, которую мы очень хорошо знаем. И Везикова Наталья Николаевна заведующая кафедрой госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор. И мы тоже хорошо знакомы с данным рецензентом. Они положительно характеризовали данную работу. Очень подробно и тщательно подготовила отзыв ведущая организация "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подтвердил и утвердил проректор по научной работе и инновациям. В этой организации проводится большая работа по ревматологии, по изучению фармакогенетики лекарственной терапии. В заключении ведущей организации, которая отмечает актуальность и новизну данного исследования, говорится о том, что работа Ходус Елены Андреевны на тему «Предикторы эффективности и гепатотоксичности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

научной задачи, а именно идентификация генетических маркеров терапевтического ответа на метотрексат для персонализированного подхода к лечению больных ревматоидным артритом в целях повышения эффективности и снижения риска лекарственных осложнений, что имеет существенное значение для клинической ревматологии.

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».

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

Таким образом у нас есть достаточное количество мнений по этой работе.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Ирина Степановна. Я с большим удовольствием хочу предоставить слово официальному оппоненту профессору Абдулганиевой Диане Ильдаровне. Пожалуйста.

Д.И. Абдулганиева: Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемая Ирина Степановна, глубокоуважаемые коллеги. Отзыв официального оппонента был предоставлен секретарю ученого совета в срок и размещен на сайте. Также предварительно состоялись многочисленные обсуждения с диссертантом его работы. Говоря об актуальности представленного исследования, безусловно ревматоидный артрит относится к одному из

наиболее часто встречающихся воспалительных заболеваний суставов, и в настоящее время спектр лекарственных препаратов, представленных для лечения этой патологии очень широк. Ни у кого не оставляет сомнений, что первым шагом терапии ревматоидного артрита во всем мире является метотрексат. Говоря о лекарственной терапии пациентов с ревматоидным артритом, наверное, на первый в клинической практике выходит два вопроса: это прогноз эффективности и прогноз безопасности. Именно прогностической составляющей лекарственной терапии ревматоидного артрита посвящена данная работа. Доказано, что в большинстве случаев, эффективность и переносимость лекарственной терапии, не только при ревматоидном артрите, является в какой-то степени генетически детерминированной. Это направление фармакогенетики, которая сегодня во всем мире активно изучается, поэтому предварительное определение молекулярно-биологических особенностей пациентов с ревматоидным артритом может иметь прогностическое значение в предупреждении как неэффективности, так и безопасности препарата. Неясность многих вопросов предикторов эффективности и резистентности к метотрексату, а также одного из наиболее часто встречающихся побочных эффектов метотрексата которые влияют как на продолжительность терапии, так и ее дозирование послужило убедительным основанием для выбранного Еленой Андреевной Ходус научного исследования. Говоря о степени обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность – следует отметить, что в качестве ведущего направления работы соискатель использовала гипотезу о том, что углубленное молекулярно-генетическое исследование генов фолатного цикла на российской популяции позволит выявить предикторы терапевтической эффективности или резистентности к метотрексату, а также, а какой-то степени, спрогнозировать развитие метотрексат-индуцированной гепатотоксичности при ревматоидном артрите. Следует отметить, что достоверность научных положений, выносимых на защиту обусловлена

достаточно большой выборкой пациентов – это 85 человек и методологически работа была выполнена в два этапа, о чем уже было доложено Еленой Андреевной. Первый этап - это оценка эффективности и побочных эффектов метотрексата, а второй этап исследования - это дизайн случай-контроль, который как раз включал в себя блок углубленного молекулярно-генетического исследования. Говоря о достоверности работы следует отметить, что кроме традиционных статистических методов обработки, автор выполнила одномерный логистический анализ с расчетом отношения шансов и доверительного интервала, что также свидетельствует в пользу полученных положений, результатов и сформулированных выводов, и рекомендаций. Переходя к обоснованности выводов и рекомендаций следует отметить, что основные положения работы, представленные автором, отличаются новизной. Впервые на российской популяции было изучено и проведен расширенный одномоментный анализ распределения частот аллелей и генотипов пяти генов фолатного цикла. Также автором впервые было доказано наличие межиндивидуальных различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов вышеуказанных генов по трем направлениям: как предикторы эффективности, как предикторы резистентности, так и предикторы низкого риска развития гепатотоксичности, что безусловно является научной новизной. В заключении отражены и обсуждены основные этапы работы и выводы достоверно следуют из результатов исследования. Говоря о значимости для науки и практики, полученных автором результатов, следует отметить, что соискатель доказала, что предварительное молекулярно-генетическое типирование у пациентов с ревматоидным артритом имеет важное значение для персонализированного подхода к назначению базисной терапии метотрексатом с развитием минимальных рисков резистентности и метотрексат-индуцированной гепатотоксичности. Полученные результаты обосновывают внедрение предварительного генетического типирования пациентов с ревматоидным артритом в клиническую практику врачей ревматологов, насколько это позволяют наши реалии. Но вопрос прогнозирования - это всегда вопрос не

только клинической практики, но и фармакогенетического типирования. Работа полно опубликована в литературе, включает в себя 6 работ. Диссертация построена по традиционному плану, текст изложен на 96 страницах, список литературы включает в себя достаточное количество источников. Говоря об основных разделах работы: «обзор», «материалы и методы», глава результатов, они изложены в соответствии с требованиями ВАК и аргументированно излагается последовательность. Хотела бы сказать о не совсем обычном подходе к главе «результаты», достаточно редко такое встречается в диссертационных работах, перед каждым блоком собственных результатов автор давала небольшую теоретическую выдержку, так собственно говоря, был построен и ее научный доклад, где перед результатом она еще раз напоминала нам гены фолатного цикла, еще раз напоминала теоретические выкладки, это встречается нечасто, но соответствует требованиям ВАК. Положения диссертации были сообщены и в устных докладах: на школе молодых ученых в Перми, на конференции иммунологов Урала с международным участием. В заключении хотелось бы отметить, что мы с аспирантом имели опыт достаточно длительного взаимодействия по работе на всех ее этапах, которые работа проходила и ученый секретарь нам об этом доложила и многие вопросы, включая классификацию лекарственно-индуцированных гепатопатий и углубленного изучения этого состояния – они были обсуждены на предварительных этапах.

В заключении: диссертационное исследование Ходус Елены Андреевны на известную тему является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной, актуальной задачи современной ревматологии - это определены аллели и генотипы генов фолатного цикла, оказывающие влияние на индивидуальный терапевтический ответ к метотрексату и имеющие значение при развитии метотрексат-индуцированной гепатотоксичности. По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, рецензируемая диссертационная работа Ходус Елены Андреевны

соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., с известными изменениями, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор исследования заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое. Спасибо большое, дорогая Диана Ильдаровна. Вы исчерпывающе осветили работу и ваше мнение для нас очень важно. Мне кажется, что Елене Андреевне особо нечего отвечать, потому что все вопросы вы разобрали задолго до сегодняшнего дня

Д.И. Абдулганиева: Совершенно верно.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое. Тогда я хочу предоставить слово профессору Бабаевой Аиде Руфатовне. Пожалуйста Аида Руфатовна.

А.И. Бабаева: Глубокоуважаемый Евгений Львович, Ирина Степановна, члены диссертационного совета, прежде всего я хочу поблагодарить вас за возможность принять участие в работе такого уважаемого и авторитетного сообщества и за возможность познакомиться с этой интересной работой, потому что анализ диссертационных работ нас тоже обогащает, потому что расширяет нашу эрудицию и мировоззрение о современном состоянии ревматологии и медицинской науки, потому что смежные области иммунология, фармакогенетика это действительно очень интересно. Хочу подтвердить, что наш отзыв также был представлен в совет и размещен на сайте института ревматологии им. В.А. Насоновой своевременно. Анализируя эту работу, я поняла, что наша отечественная наука движется в правильном направлении и очень хорошо, что эта защита проходит в совете Института ревматологии им. В.А. Насоновой. Переходя к сути работы, я хотела бы сказать следующее, что проблема эффективной и безопасной фармакотерапии ревматоидного артрита чрезвычайно актуальна, несмотря на то, что такой прорыв в фармакотерапии ревматоидного артрита: генно-инженерные препараты, таргетные препараты, а все равно препаратом первой линии

остается метотрексат. Уникальность действия метотрексата с ингибированием фолатного механизма и фолатредуктазы – вот основная точка приложения этого препарата и отсюда научная идея, которая была поставлена за основную задачу и анализ генов, которые кодируют фолатный цикл – это, действительно, очень правильное направление для того, чтобы оценить почему хорошо или плохо работает метотрексат или почему он дает гепатотоксичность. Пять основных генов, которые кодируют механизм действия метотрексата через ингибирование фолатного цикла – очень правильно поставленная научная задача и соответствующий дизайн, который вытекает из целей и задач этого исследования. Проведен тщательный анализ распределения аллелей, генотипов основных генов, а также гаплотипов фолатредуктазы и тимидилатсинтазы. Это позволило автору сделать достаточно серьезные заключения на основании полученных данных. Кроме того, автором была изучена связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов биологических агентов, регулирующих фолатный цикл, а именно гена множественной лекарственной резистентности и гена, который регулирует перенос редуцированных фолатов, а значит метотрексата. Действительно такой комплексный подход позволил объективно оценить состояние метаболизма метотрексата и его фармакологические эффекты, а именно фармакодинамику и понять, почему она проявляется по-разному у разных пациентов. Впервые автором была поставлена триединая задача: оценить зависимость эффективности, неэффективности и гепатотоксичности от генетического профиля пациента. Следует отметить, что цель исследования по сути направлена на обнаружение конкретных предикторов, которые могли бы быть в последующем использованы для того чтобы в последующем оценить эффективность, неэффективность или плохую переносимость этого препарата. Дизайн, методология и использованные методики полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Я считаю, что исследование выполнено на вполне репрезентативной выборке – это 85 больных, которые получали терапию метотрексатом, длительность лечения 6 месяцев – это

достаточный период для того чтобы оценить эффективность или неэффективность препарата, а также его побочные эффекты. Работа состоит из двух частей, первая часть – клиническая, где дан тщательный анализ лекарственной терапии с применением метотрексата, его побочных эффектов с упором на гепатотоксичность, потому что этому аспекту уделяется основное внимание. Второй блок очень серьезный, методически современный, который направлен на оценку генотипа пациентов с применением серьезных методик полимеразной цепной реакции, которые выполнялись в классическом университете (Челябинский государственный университет) и помогали соискателю соответствующие специалисты, но это несколько не умаляет заслуг самого соискателя, потому что результаты ею интерпретировались, результаты генетического анализа она сопоставляла с клиническими данными и по сути дела работа является клинической поэтому она и защищается по специальности 14.01.22 – ревматология. Хорошо спланирован дизайн, правильно подобраны клинические группы, высокий методический уровень, очень тщательная статистическая обработка результатов, в том числе с расчетом отношения шансов предикторной роли тех или иных показателей, дает основание сделать заключение, что полученные автором результаты вполне обоснованы, достоверны и объективно отражают связь между клиническим феноменом ответа, либо неответа на метотрексат, либо плохой переносимости с одной стороны и генотипом пациента с другой стороны. Диана Ильдаровна уже говорила, что фармакогенетика это перспективное направление в современной медицине, активно разрабатываемое и связь между эффектами метотрексата и генами которые кодируют фолатный цикл изучалась и ранее. Международные исследования достаточно активно ведутся в настоящее время, так что же нового внесла соискатель своим исследованием? Новым является комплексный подход к одномоментному исследованию целого ряда ферментов, которые кодируют гены участвующие в метаболизме метотрексата и реализации его фармакологических эффектов. Важен не только этот новый подход, но и полученные автором новые

результаты, которые позволяют сделать заключение, что резистентность к метотрексату ассоциирована с определенным генотипом, в частности: гомозиготный генотип тимидилатсинтазы предрасполагает в резистентности, в то время как гетерозиготный генотип встречается у ответчиков на терапию метотрексатом. Определенный генотип гаммаглутамилгидролазы ассоциирован с резистентностью к метотрексату, а также выделены конкретные генотипические комбинации полиморфных вариантов изученных генов, которые также определяют нечувствительность или чувствительность к этому препарату. Научная и практическая значимость этого исследования несомненна. Научная значимость определяется тем, что были получены новые данные по молекулярно-генетическому механизму развития лекарственной резистентности и гепатотоксичности при применении метотрексата, установлена связь между индивидуальным генетическим профилем пациента и ответом на метотрексат. Этот результат определяет и практическую значимость этой работы, так как диссертация открывает новые подходы к прогнозированию эффективности или неэффективности метотрексата. А это очень нужно практическим врачам, потому что мы часто видим, что нерациональная терапия в дебюте заболевания приводит к тому, что пациент становится полирезистентным. Тут я могу согласиться с ведущими нашими экспертами, которые считают, что рациональная и правильная терапия метотрексатом на ранних стадиях бывает не менее эффективна, чем самые современные препараты, в том числе и биологические агенты. Как раз такой анализ позволит нам найти правильное решение в каждом конкретном случае. Говоря об оформлении диссертации хочу сказать, что она стилистически грамотно построена. Она достаточно компактная, лаконичная, но видно, что человек разбирается в сути этого вопроса и этим она мне тоже симпатична, потому что там нет лишней информации. Вот эта стройная логика вообще то всегда приветствуется. Результаты исследования всего одна глава, так как автор посчитала, что этого будет достаточно. Выводы и практические рекомендации надежно обоснованы, подтверждены. Считаю, что основные

задачи этого исследования выполнены и послужили основанием для сформулированных выводов и практических рекомендаций. Работа хорошо опробирована, полно представлена в публикациях, в том числе ВАК. У меня нет принципиальных замечаний по этой работе, но в процессе я хотела бы задать соискателю два вопроса, которые носят уточняющий характер.

Первый вопрос: Чем вы объясняете тот факт, что частота гепатотоксичности метотрексата была выше в группе больных, резистентных к этому препарату? Каков все-таки молекулярный механизм этого феномена?

Второй вопрос: Как конкретно реализуется риск непереносимости и неэффективности метотрексата при ассоциации с определенным генотипом фолатного цикла? Существуют ли другие механизмы, регулирующие ответ на метотрексат?

Е.А. Ходус: Глубокоуважаемая Аида Руфатовна, спасибо большое за вопрос. Что касается первого вопроса, то частота гепатотоксичности преобладает у больных, резистентных к метотрексату возможно ввиду их сходного метаболизма на уровне гена множественной лекарственной устойчивости, так как он отвечает за аккумуляцию и выведение лекарственных препаратов на уровне печени, почек и эпителия желудочно-кишечного тракта.

А.Р. Бабаева: Тогда этот аспект шире чем фолатный метаболизм, вы согласны?

Е.А. Ходус: Да, несколько шире чем фолатный метаболизм.

Е.А. Ходус: Что касается второго вопроса, то полиморфизмы генов фолатного цикла ведут к изменению каталитической активности ферментов, регулирующих основные процессы биотрансформации препарата, в частности процессы внутри- и внеклеточного транспорта, процессы клеточной репликации, а также конверсии гомоцистеина в метионин, что находится как раз в рамках фолатного цикла. Другие механизмы, регулирующие ответ на метотрексат могут быть связаны с изменением процессов полиглутамации препарата, ввиду того что метотрексат является собственно пролекарством и проходит процессы полиглутамации и возможно

ввиду ингибирования ферментов аденозинового пути, что ведет к изменению накопления основного противовоспалительного медиатора аденозина, как раз заключающегося в механизме действия метотрексата.

А.Р. Бабаева: Вы цитохромоксидазу не рассматривали?

Е.А. Ходус: Не затрагивали.

А.Р. Бабаева: Спасибо большое, я вполне удовлетворена ответами соискателя. Таким образом, диссертация Ходус Елены Андреевны является законченным самостоятельным исследованием на актуальную тему, в котором решена актуальная научно-практическая задача повышения качества лечения ревматоидного артрита на основании генетических предикторов эффективности и переносимости метотрексата, что имеет важное значение для ревматологии. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология. Благодарю за внимание.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое Аида Руфатовна, спасибо. Пожалуйста, кто хотел бы выступить?

Е.Л. Насонов: Если можно, я несколько слов скажу.

И.С. Дыдыкина: Уважаемые коллеги, мне кажется эту работу безусловно нужно поддержать. Такие работы в нашей стране единичные, а направление фармакогенетика, о котором сегодня идет речь, это безусловно наше будущее. Данное исследование отвечает всем требованиям современной медицины, которая предполагает решение таких вопросов как предиктивность, превентивность и персонализированный подход в обязательном порядке. Безусловно работа клиническая. Аида Руфатовна, я Вам очень благодарна, что Вы произнесли именно это положение. Мы не занимаемся и не рассматриваем преимущества тех или иных методов генетического исследования, а

обсуждаем как те или иные генетические маркеры позволяют нам решить наши клинические вопросы. Безусловно работа клиническая. И буквально два слова о том насколько велик вклад не только исполнителя, но и научных руководителей, которые посвятили много лет жизни данному исследованию вместе со своей соискательницей и это направление деятельности является направлением деятельности кафедры, насколько я знаю. Длительный опыт сотрудничества с коллегами свидетельствует о том, что это не только грамотные специалисты, вникающие в проблемы ревматологии, но это еще и очень ответственные исследователи. Я буду голосовать положительно за вашу работу.

Е.Л. Насонов: Спасибо Ирина Степановна. Пожалуйста, кто хотел бы? Да, пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич.

Д.Е. Каратеев: Глубокоуважаемый Евгений Львович, дорогие коллеги. Думаю, что я тоже бы сказал, что работу нужно поддержать. Работа интересная, она сделана в том направлении, которое должно развиваться. Есть некоторые огрехи, но это другой вопрос. Она интересна, с моей точки зрения, с той стороны, что в ближайшие несколько лет терапия ревматоидного артрита генно-инженерными и таргетными препаратами будет занимать все большее место. Сейчас есть данные, которые показывают, что место метотрексата, скорее всего, не является незыблемым. Пока да, а в дальнейшем может быть и нет. Потому что есть препараты, ингибиторы янус-киназ, в частности, которые продемонстрировали лучший профиль эффективности, а иногда и соотношение эффективности и безопасности. Скорее всего у нас будет формироваться группа пациентов, которым первым будет назначаться не метотрексат, а таргетные препараты. Возможно. В будущем. Я не утверждаю. Вот такого рода работы скорее всего могут нам позволить обосновать подобный подход. Если мы будем иметь конкретные доказательства, что этому пациенту нежелательно назначать метотрексат, потому что у него вероятно будет плохая переносимость. И нечего пробовать, и нечего ждать б

месяцев. В плане изменения наших подходов в целом такая работа должна быть поддержана и представляет собой существенную ценность.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Дмитрий Евгеньевич, полностью с Вами согласен. Если можно, я тогда сделаю короткое заключение. Я действительно очень рад, что эта работа в наших стенах, что мы в процессе обсуждения нашли консенсус. Я думаю, что я смог объяснить почему я считаю принципиальной задачей рассмотрение работ посвященных ревматологическим проблемам в нашем совете. Тут проблема не в нашем совете, у нас очень много диссертаций, есть очередь на защиту. Просто надо понимать, что мы все делаем какое-то одно общее дело и есть специальность «ревматология», есть специальность «внутренние болезни», есть другие специальности и здесь мы должны сами понимать и уважать самих себя, уважать то, чем занимаемся. Что касается самой диссертации, я думаю, что это первая в России работа, что уже само по себе ценно. Но я хотел бы сейчас сказать, что это должно быть знаком для наших ученых, которые пытаются делать научную работу все-таки на пациентах, а не на крысах и не на мышках. Я не знаю, что в этой работе ценнее: грамотный подбор больных или молекулярно-генетические методики. Я считаю, что в 21 веке проблемы методической не стоит, вообще она отсутствует, если конечно не создается принципиально новый метод. Тогда бы эта диссертация защищалась не по «ревматологии». Но поскольку используется хорошо известный метод, праймеры стандартные, которые вы не делали, а покупали, то ценность этой работы в клиническом подборе пациентов. Мы должны это четко представлять. Это касается не только этой работы, но и всех работ, которые делаются в нашем институте и не только. Эта мысль была решающей, когда я настаивал, чтобы эта работа защищалась по «ревматологии» в нашем институте. Иначе не понятно, что собственно мы оцениваем, а так она четко соответствует специальности 14.01.22 – ревматология. Я могу вас поблагодарить, что вы правильно поняли почему мы ставили такую задачу и считаю, что вы поступили умно, грамотно и порядочно, как настоящие ученые.

Если нет больше желающих выступить, предоставляется заключительное слово соискателю.

Ходус Е.А. благодарит членов диссертационного совета, научного руководителя, оппонентов и коллег за внимание к работе и высокую оценку.

Е.Л. Насонов: переходим к выбору счетной комиссии. Предлагаю избрать в состав счетной комиссии дмн Людмилу Ивановну Алексееву, дмн, проф. Лидию Петровну Ананьеву, дмн., проф. Сергея Константиновича Соловьева. Возражений нет? Прошу проголосовать.

Принято единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

Л.И. Алексеева: Протокол заседания счетной комиссии от 21 февраля 2020 года: Комиссия в составе Л.И. Алексеевой, Л.П. Ананьевой, С.К. Соловьева избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Ходус Елены Андреевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В состав диссертационного совета входит 21 человек, присутствовало на заседании – 16, в том числе 15 докторов медицинских наук. Роздано 16 бюллетеней, осталось нерозданными – 5 бюллетеней, в урне оказалось 16 бюллетеней. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Ходус Елене Андреевне: ЗА – 15, ПРОТИВ – один, недействительных бюллетеней нет.

Е.Л. Насонов: Мы должны утвердить протокол счетной комиссии. Кто – ЗА? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно, все проголосовали ЗА присуждение ученой степени кандидата медицинских наук.

Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Дополнения, изменения есть? Прошу проголосовать.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА -16 человек) в следующей редакции:

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