МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454141
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20
e-mail: kanc@chelsma.ru, www.susmu.su
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,
ИНН 7453042876/КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям

_____ Н. С. Нуриева

«14» 04 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация Девальд Инессы Валерьевны на тему «Ревматоидный артрит: стратегия персонификации базисной терапии метотрексатом на основании клинико-фармакогенетических маркеров» выполнена на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования.

В 1997 г. Девальд Инесса Валерьевна окончила Государственное образовательное учреждение «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Девальд И. В. в 2020 году приказом ректора №640-л/ст от 26.06.2020 года была объявлена лицом, выполняющим диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

В 2006 году Девальд И. В. защитила кандидатскую диссертацию по теме «Иммуногенетическая характеристика ревматоидного артрита и HLA-генетический профиль башкирской популяции Южного Урала» по научным специальностям: 14.00.36 Аллергология и иммунология, 14.00.05 Внутренние болезни, в диссертационном совете Д 208.117.03, созданном при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

В период подготовки диссертационного исследования Девальд Инесса Валерьевна работала доцентом кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: Лила Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва).

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 научным консультантом Лилой Александром Михайловичем.

Цель и задачи сформулированы совместно с научным консультантом.

Дизайн исследования разработан лично диссертантом.

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

Получение и интерпретация клинико-анамнестических данных осуществлялись лично, инструментальные исследования – лично; лабораторные исследования – совместно с сотрудниками отдела молекулярно-биологической диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная станция переливания крови».

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном амплификаторе для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени QuantStudio 5 (Applied Biosystems). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Duong S.Q. 2022 г., Siddiqui A. 2021 г., Bluett J. 2018 г., Dervieux T. 2009 г.), данные получены на достаточном количестве наблюдений. 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 пакетов Epitools, 2020 г., PAST (v. 4.01; 2001 г.), SNPStats, 2006 г, Statistica (v. 10.0, StatSoft Inc.), MedCalc (v. 13.0, MedCalc Software Ltd.), mdr (version 3.0.2, 2003 г.).

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на полученных результатах и полностью соответствуют цели и задачам работы. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Новизна и практическая значимость

Разработан клинико-фармакогенетический алгоритм для персонифицированного подхода к терапии метотрексатом, обладающий медико-

экономической перспективой в лечении ревматоидного артрита. Впервые на территории Российской Федерации показано, что терапевтический ответ на метотрексат у больных ревматоидным артритом определяется совокупностью клинических и фармакогенетических показателей. Предложено новое решение преодоления неэффективности и побочных действий метотрексата, основанное на их прогнозе, что позволяет эффективно использовать «окно возможностей» терапии ревматоидного артрита.

Научная концепция, положенная в основу предложенных моделей, строится на совокупности биологической информации метаболизма метотрексата и машинного поиска, что позволяет значительно повысить диагностическую эффективность моделей.

Впервые определен набор аллельных полиморфизмов генов, и разработана тест-система отечественного производства с доказанными работающими характеристиками для их генотипирования, позволяющая исследовать предикторные полиморфизмы терапевтического ответа метотрексата. Внедрение тест-системы в научную деятельность позволяет оптимизировать расходы последующих исследований малых доз метотрексата в ревматологии.

Впервые разработанный и использованный методический подход, с последовательным включением простых статистических и многомерных анализов на основе машинного обучения и предложенной системе биологических данных для обработки клинико-лабораторных и фармакогенетических маркеров терапевтического ответа на метотрексат при ревматоидном артрите может быть экстраполирован для научных работ, как в ревматологии, так и для исследований в области персонифицированной медицины.

Перспективность для практики заключается в использовании клинического и клинико-фармакогенетического алгоритмов индивидуализированного подхода к пациенту при лечении метотрексатом ревматоидного артрита, позволяющие как оптимизировать медико-экономические расходы на терапию, так и сохранить здоровье и социальный статус пациента.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя подтверждается участием в научно-практических мероприятиях и всероссийских научных конференциях: XIV Конференция иммунологов Урала (г. Челябинск, 2017 г.); XVII всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов, посвященная 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета «ЮУГМУ. Медицинская наука и клиническая практика» (г. Челябинск, 2019); Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной ревматологии». (г. Челябинск, 2020 г.); «Дни науки в Челябинской области» (г. Челябинск, 2021 г.); Международная седьмая научно-практическая школа-конференция «Аллергология и клиническая иммунология» (г. Сочи, 2021 г.); European Federation of Immunogenetics (Великобритания, г. Эдинбург, 2021 г.); Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения артритов» (г. Челябинск, 2022); Наука Челябинской области: лица, проекты и результаты (г. Челябинск, 2022); XII научно-практическая конференция «Общетерапевтические аспекты ревматологии» (г. Новосибирск, 2022); II Уральский ревматологический форум, посвященный 100-летию со дня рождения академика РАН В. А. Насоновой (г. Челябинск, 2022); Международный Евроазиатский Форум врачей внутренней медицины» (г. Уфа, 2022); Научно-практическая конференция НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой «Результаты научных исследований – в клиническую практику» (г. Москва, 2022); Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической медицины» (г. Челябинск, 2022); Научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, приуроченная к 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой и 65-летию ФГБНУ НИИ ревматологии (г. Москва, 2023).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Девальд Инессы Валерьевны является изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов лечения ревматических заболеваний у взрослых и детей; разработка персонализированной модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями и полиморбидностью. Указанная область и способы исследования соответствуют научной специальности: 3.1.27 Ревматология.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 27.11. 2020 г. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета университета, протокол № 7 от 02.02.2024 г.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Клинико-диагностические и профилактические аспекты сочетанных заболеваний внутренних органов у населения Южного Урала», (№ государственной регистрации АААА-А18-118021890007-7). Ее результаты вошли в отчеты по НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Соискатель имеет 63 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации – 52 научных работы, общим объемом 17, 8 печатных листа, из них 22 в научных журналах, имеющих российский индекс научного

цитирования, 29 работ опубликованы в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации (К1, К2 – 5), 1 тезисы в материалах всероссийской конференции. Из них 7 публикаций в международных базах. Авторский вклад – 90,99 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Однонуклеотидный полиморфизм остеопротегерина как возможный биомаркер ревматоидного артрита в башкирской популяции Челябинской области / Ю. В. Чумачева, Д. С. Сташкевич, И. В. Девальд, Т. А. Суслова // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 521-526. – DOI 10.46235/1028-7221-13964-SNP.

2. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (*RFC1, MDR1*) и *GGH* на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, Д. Ю. Нохрин [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 28-34. – DOI 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34.

3. Поиск предикторов токсичности метотрексата при ревматоидном артрите / И. В. Девальд, К. Ю. Мысливцова, Е. А. Ходус, Г. Л. Игнатова // Клиницист. – 2023. – № 17(3). – С. 22-30. – DOI 10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691

4. Гаплотипы TNFA-HLA II класса как прогностические маркеры ревматоидного артрита / Д. С. Сташкевич, Е. Б. Хромова, И. В. Девальд [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. – С. 61. – DOI 10.17513/spno.31426.

5. Генетический полиморфизм толл-подобного рецептора 6 при ревматоидном артрите / М. А. Цуканова, Р. В. Попов, А. В. Евдокимов [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2022. – № 4(20). – С. 12-16. – DOI 10.24411/2409-4102-2022-10402.

6. Ассоциация полиморфизмов генов-транспортеров RFC-1 и MDR1 с терапевтическим ответом на метотрексат у больных ревматоидным артритом / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, Е. Б. Хромова [и др.] // Вестник Челябинского

государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2022. – № 3(19). – С. 5-14. – DOI 10.24411/2409-4102-2022-10301.

7. Гаплотипы TNFA-HLA DQA1; TNFA-HLA DQB1 при ревматоидном артрите / Д. С. Сташкевич, Е. Б. Хромова, И. В. Девальд [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 95-104.

8. Мультифакторное влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на эффективность и токсичность метотрексата при ревматоидном артрите / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, К. Ю. Мысливцова, Г. Л. Игнатова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 46-55.

9. Haplotype frequencies and linkage disequilibrium SNPS in TNFA of Russian patients with rheumatoid arthritis living in Chelyabinsk region of Russian South Urals / D. Stashkevich, E. Khromova, I. Devald [et al.] // HLA. – 2022. – Vol. 99, No. 5. – P. 537-538. – DOI 10.1111/tan.14606.

10. Расширенные гаплотипы на основе редких однонуклеотидных полиморфизмов TNFA и HLA DRB1 в ассоциации с ревматоидным артритом / Д. С. Сташкевич, Е. Б. Хромова, И. В. Девальд [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 555-562. – DOI 10.46235/1028-7221-1053-EHB.

11. Haplotype frequencies and linkage disequilibrium HLA-DRB1- TNFA-238 of Russian patients with rheumatoid arthritis living in the Chelyabinsk region of Russian South URALS / D. S. Stashkevich, E. B. Khromova, I. V. Devald [et al.] // HLA. – 2021. – Vol. 97, No. 4. – P. 323. – DOI 10.1111/tan.14227.

12. Полиморфизмы гена гамма-глутамилгидролазы – еще одна из возможностей предположить ответ на метотрексат при ревматоидном артрите / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, Е. Б. Хромова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 335-340. – DOI 10.46235/1028-7221-333-GHG.

13. Полиморфизмы генов метаболизма метотрексата - как предикторы его гепатотоксичности при ревматоидном артрите / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, К. Ю. Мысливцова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 6(178). – С. 106-111. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-106-111.

14. Полиморфизм гена интерлейкина 17 А у больных ревматоидным артритом / Д. С. Сташкевич, И. В. Девальд, Е. Б. Хромова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 285-290. – DOI 10.46235/1028-7221-382-IGP.

15. 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 [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С. 149-153. – DOI 10.14412/1995-4484-2019-149-153.

16. 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. – Т. 14, № 3. – С. 236-243. – DOI 10.22138/2500-0918-2017-14-3-236-243.

17. 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. – Т. 17, № S. – С. 148.

18. 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.

19. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals) / T. A. Suslova, A. L. Burmistrova, M. S. Chernova [et al.] // International Journal of Immunogenetics. – 2012. – Vol. 39, No. 5. – P. 394-408. – DOI 10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x.

20. Анализ двухлокусных гаплотипов HLA и TNFA у больных ревматоидным артритом башкирской популяции / Д. С. Сташкевич, И. В. Девальд // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-2(35). – С. 116-117.

21. Ассоциация межгенной комбинации генотипов IL-1b и IL-4

с предрасположенностью / устойчивостью к ревматоидному артриту / А. Л. Бурмистрова, Д. С. Сташкевич, Т. А. Суслова, И. В. Девальд // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4-5. – С. 372.

22. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа в точке - 1031 у больных ревматоидным артритом русской и башкирской популяций / А. Л. Бурмистрова, Д. С. Сташкевич, Т. А. Суслова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 219.

23. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса II / Т. А. Суслова, А. Л. Бурмистрова, Е. Б. Хромова [и др.] // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 3. – С. 137-140.

24. Влияние гена HLA DRB1*04 на возникновение и течение ревматоидного артрита / И. В. Девальд, Е. А. Ходус, Т. А. Суслова, А. Л. Бурмистрова // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 21-23.

25. Анализ ассоциации полиморфизмов генов IL-1β, IL-1RA, IL-4 с возрастом начала ревматоидного артрита у пациентов русской этнической группы Челябинской области / А. Л. Бурмистрова, Д. С. Сташкевич, Т. А. Суслова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 206-207.

26. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов цитокинов - интерлейкина-1β, рецептора антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-4 у больных ревматоидным артритом башкирской этнической группы, проживающих в Челябинской области / А. Л. Бурмистрова, Д. С. Сташкевич, Т. А. Суслова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 631-634.

27. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов ИЛ-1Ра, ИЛ-4, ИЛ-10 с возрастом атаки ревматоидного артрита у башкир Челябинской области / Т. А. Суслова, Е. Б. Хромова, Д. С. Сташкевич [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 192.

28. Распределение аллельных вариантов гена HLA DRB1*04 у больных ревматоидным артритом русской национальности, проживающих в Челябинской области / А. Л. Бурмистрова, Е. Б. Хромова, Т. А. Суслова [и др.] // Вестник

Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3-1(13). – С. 278-280.

29. Иммуногенетический анализ башкирской этнической группы Южно-Уральского региона и ассоциация генов HLA I и II классов с ревматоидным артритом у башкир / А. Л. Бурмистрова, И. В. Девальд, В. А. Черешнев [и др.] // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 68-71.

Диссертация «Ревматоидный артрит: стратегия персонификации базисной терапии метотрексатом на основании клинико-фармакогенетических маркеров» Девальд Инессы Валерьевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности: 3.1.27. 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 37 чел.

Результаты голосования: «за» – 37 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от «29 марта» 2024 г.

Председатель заседания:

Шапошник Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЕРНО
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России
«___»_____20___г.