



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной
деятельности федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный
государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



Н.В. Бакулина

« _____ 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Пейкришвили Наталии Эдуардовны на тему: «Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Пейкришвили Н.Э. посвящена актуальной теме – изучению особенностей клинического течения диффузного токсического зоба у носителей различных генотипов полиморфных

вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А, и поиску новых предикторов рецидива синдрома тиреотоксикоза.

Диффузный токсический зоб является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит продукция аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона, что приводит к хронической гиперсекреции тиреоидных гормонов. Диффузный токсический зоб остается ведущей причиной синдрома тиреотоксикоза в мире. Основным методом лечения диффузного токсического зоба считается консервативная терапия с использованием антитиреоидных препаратов длительностью не менее 12-18 месяцев. Однако, основным недостатком данного метода является высокий процент рецидива синдрома тиреотоксикоза после прекращения лечения. Кроме того, вероятность ремиссии остается низкой после назначения повторных курсов терапии тиреостатиками. В настоящее время ведется поиск надежных предикторов рецидива синдрома тиреотоксикоза. Известно, что в основе патогенеза диффузного токсического зоба лежит генетическая предрасположенность к заболеванию и влияние факторов внешней среды. Известно, что провоспалительные интерлейкины играют ключевую роль в индукции аутоиммунного процесса в ткани щитовидной железы. Изучение роли эпигенетических факторов в патогенезе диффузного токсического зоба также представляется актуальным.

Роль однонуклеотидного полиморфизма генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А изучена среди европейской и азиатской популяции больных диффузным токсическим зобом, но исследования среди российской популяции пациентов с диффузным токсическим зобом не проводились. В связи с этим особо актуальным остается вопрос оценки влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А в патогенезе диффузного токсического зоба.

**Научная новизна исследования, полученных результатов,
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

В диссертации Пейкришвили Н.Э. проведен анализ данных молекулярно-генетического исследования, в результате которого впервые определены распределение генотипов и встречаемость аллелей генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* у больных диффузным токсическим зобом. Получены новые данные об особенностях клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с диффузным токсическим зобом. Автором показано, что у больных диффузным токсическим зобом – носителей аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена *IL6* – уровни свободных Т₄ и Т₃, интерлейкина-6 на момент выявления заболевания и исходный объем щитовидной железы больше, чем у больных диффузным токсическим зобом

– носителей аллеля -572С данного гена. Показано, что риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии у носителей аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена *IL6* в 3,6 раз выше, чем у гомозиготных носителей аллеля -572С данного гена.

Впервые установлено, что у носителей генотипа С-1112С гена *IL13* начало заболевания происходит в более молодом возрасте, у них ниже уровень интерлейкина-13 на момент выявления заболевания, выше исходные уровни свободных Т₄ и Т₃, риск рецидива тиреотоксикоза в 2,3 раза выше, чем у носителей генотипов -1112Т аллеля данного гена. Выявлено, что носительство генотипа ТТ (rs12976445 полиморфизм) гена *MIR125A* ассоциируется с более высоким риском рецидива тиреотоксикоза и с отсутствием ремиссии диффузного токсического зоба.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В представленной работе впервые установлена ассоциация полиморфных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что в результате проведенного исследования уточнены пороговые значения факторов-предикторов рецидива заболевания, к которым относятся уровень свободного Т₃ на момент выявления заболевания более 10,5 пмоль/л и более 4,5 пмоль/л через 12-18 месяцев лечения, уровень антител к рецептору тиреотропного гормона на момент начала заболевания более 6,5 МЕ/л и выше 0,6 МЕ/л через 12-18 месяцев консервативной терапии, объем щитовидной железы у женщин более 24,1 см³, а у мужчин более 30,1 см³. Установлено, что носительство аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена *IL6* и генотипа С-1112С (rs12976445 полиморфизм) гена *IL13* ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии в 3,6 и 2,3 раза, соответственно. Выявлено, что у носителей генотипа ТТ (rs12976445 полиморфизм) гена *MIR125A* риск неблагоприятного течения заболевания выше в 2,6 раз, чем у носителей генотипов СС и СТ гена *MIR125A*. Полученные данные могут применяться в практической деятельности для выявления лиц с высоким риском рецидива тиреотоксикоза на фоне консервативной терапии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертационной работе научные положения и выводы основаны на достаточном количестве обследованных больных диффузным токсическим зобом, использовании современных методов клинического, инструментального, молекулярно-генетического, лабораторного обследования, что позволяет считать полученные результаты обоснованными и достоверными. Выводы и практические рекомендации целиком и полностью вытекают из результатов собственных исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы, её результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу лечебно-профилактических учреждений, в которых проводится обследование и лечение больных диффузным токсическим зобом. Полученные новые теоретические данные могут быть внедрены в программу обучения студентов медицинских ВУЗов по дисциплинам «эндокринология», «терапия». Кроме того, данные сведения могут быть использованы в обучении врачей-ординаторов по специальностям «терапия», «эндокринология», «общая врачебная практика».

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка использованных сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает в себя 205 источников, из них 16 отечественных и 189 зарубежных.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор на основе отечественных и зарубежных исследований раскрывает современное представление об этиопатогенезе диффузного токсического зоба, включая роль генетических

и эпигенетических факторов патогенеза заболевания, описывает современные методы лечения диффузного токсического зоба.

Во второй главе описан дизайн исследования и методы исследования, которые были использованы в представленной работе (клинические, анамнестические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные), а также методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены результаты клинического обследования больных с диффузным токсическим зобом и группы сравнения. Проведено сопоставление результатов лабораторных и инструментальных методов обследования больных диффузным токсическим зобом – с ремиссией заболевания и с её отсутствием.

В четвертой главе даны результаты молекулярно-генетического исследования. Подробно описаны данные распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* в группе больных диффузным токсическим зобом и в группе сравнения. Различий в распределении генотипов изученных полиморфизмов генов в группе больных диффузным токсическим зобом и в группе сравнения не установлено, в связи с чем автор делает вывод об отсутствии ассоциации данных полиморфных вариантов генов с предрасположенностью к заболеванию. Однако, частота достижения ремиссии заболевания и рецидива синдрома тиреотоксикоза различалась у носителей разных генотипов всех изучаемых генов.

В пятой главе представлено детальное обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других авторов.

Заключение содержит резюме диссертационной работы.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на региональных и международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и вопросов по представленному диссертационному исследованию нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

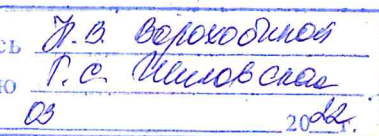
Диссертационная работа Пейкришвили Наталии Эдуардовны на тему: «Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – эндокринология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая важное значение для эндокринологии – определение особенностей клинического течения диффузного токсического зоба у больных с различными генотипами однонуклеотидных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А и выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №4 от «17» марта 2022 года.

Заведующий кафедрой эндокринологии
имени академика В.Г. Баранова
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

17.03.2022



Ворохобина Н.В.