

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,  
член-корреспондента РАН**

**Петуниной Ниной Александровны**

**на диссертацию Пейкришвили Наталии Эдуардовны на тему:  
«Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и  
микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 3.1.19 — Эндокринология**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время патология щитовидной железы является наиболее частой в структуре эндокринных заболеваний. Диффузный токсический зоб остается ведущей причиной синдрома тиреотоксикоза в мире. Существует 3 основных метода лечения диффузного токсического зоба: консервативная терапия, хирургическое лечение и лечение радиоактивным йодом. Основной проблемой консервативного лечения остается высокая частота рецидивов синдрома тиреотоксикоза после прекращения лечения, что увеличивает риск возникновения осложнений с последующей инвалидизацией лиц трудоспособного возраста.

Как и многие аутоиммунные заболевания, диффузный токсический зоб является многофакторным заболеванием, которое развивается вследствие сочетания генетической предрасположенности к нему с неблагоприятным влиянием факторов внешней среды. Помимо этого, к настоящему времени широко обсуждается роль системы цитокинов и микроРНК в развитии аутоиммунного ответа при диффузном токсическом зобе. При этом роль генетических факторов в развитии и течении заболевания остается до конца

не ясной. Учитывая доказанные изменения в иммунной регуляции в патогенезе диффузного токсического зоба, широко изучаются локусы генов, влияющие на иммунный ответ и способствующие развитию аутоиммунного процесса. Однако, исследования, посвященные изучению роли генетических маркеров диффузного токсического зоба, носят противоречивый характер в разных этнических популяциях пациентов. И среди российской группы больных диффузным токсическим зобом подобные исследования немногочисленны.

Учитывая изложенное, работа Пейкришвили Н.Э. «Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом», выполненная среди российской группы больных диффузным токсическим зобом (жителей г. Санкт-Петербурга) является своевременной, актуальной, научно и практически значимой работой.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ Минздрава России. Цель и задачи диссертационной работы сформулированы четко и соответствуют названию. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации опираются на результаты обследования 270 пациентов с диффузным токсическим зобом. Наряду с молекулярно-генетическим обследованием, больным проводилось определение уровней интерлейкина-6 и интерлейкина-13, гормонов щитовидной железы, антител к рецепторам тиреотропного гормона, проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы. Исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Методы исследования полностью отвечают

поставленным задачам. Объем исследуемой выборки вполне достаточен для формулирования выводов. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения достаточного количества работ (205 литературных источников).

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертационной работе Пейкришвили Н.Э. впервые определено распределение аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* как в группе больных диффузным токсическим зобом, так и в группе сравнения. Автором выявлены новые ассоциации генотипов генов *IL6*, *IL13* и *MIR125A* с клиническим течением диффузного токсического зоба. В настоящее время остается актуальной проблема поиска и выявления новых факторов, определяющих прогноз консервативного лечения у больных диффузным токсическим зобом. Несомненный вклад в клиническое течение диффузного токсического зоба вносят исходные уровни антител к рецепторам ТТГ, степень тяжести синдрома тиреотоксикоза, объем щитовидной железы. В проведенном диссертационном исследовании уточнены пороговые значения данных показателей, при которых выше вероятность рецидива синдрома тиреотоксикоза при отмене консервативного лечения.

### **Структура и содержание диссертационного исследования**

Диссертационная работа построена по стандартному плану, изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», 2 глав с

результатами исследования, главы обсуждения и заключения, а также – выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка литературы.

Введение содержит обзор современных данных по теме диссертационной работы, которые подтверждают актуальность и целесообразность выбранной темы исследования. В данной главе сформулированы цель и задачи исследования, выдвинуты основные положения диссертационной работы, научная новизна работы, практическая и теоретическая значимости работы.

Первая глава посвящена обзору литературы, в которой описаны современные представления о патогенезе диффузного токсического зоба и методах его лечения, о значимости известных ранее факторов прогноза медикаментозного лечения диффузного токсического зоба. Приведены современные сведения о роли интерлейкинов, микроРНК и однонуклеотидных полиморфизмах генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* в клиническом течении заболевания. Подробно описана структура генов *IL6*, *IL13* и *MIR125A*, механизмы влияния однонуклеотидных замен в структуре изучаемых генов на их транскрипционную активность. Анализ литературы подробно раскрывает актуальное состояние изучаемой темы.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования, представлен дизайн исследования, дана характеристика обследованных пациентов с диффузным токсическим зобом и группы сравнения. Автором подробно описаны лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования, используемые в представленной диссертационной работе.

В третьей главе представлена первая часть собственных результатов проведенного исследования. Подробно описана клиническая характеристика больных диффузным токсическим зобом: представлены данные лабораторного и инструментального методов обследования, проведен сравнительный анализ показателей у больных с ремиссией

диффузного токсического зоба, с рецидивом синдрома тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии заболевания. Описана клиническая характеристика больных диффузным токсическим зобом, которым было выполнено хирургическое лечение.

В четвертой главе представлены результаты молекулярно-генетического обследования группы больных диффузным токсическим зобом и группы сравнения. Описано распределение генотипов и аллельных вариантов изучаемых полиморфных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A*. Выявлена ассоциация генотипов G-572G, G-572C полиморфизма rs1800796 гена *IL6*, генотипа C-1112C полиморфизма rs1800925 гена *IL13* и генотипа TT rs12976445 гена *MIR125A* с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба.

В пятой главе, посвященной обсуждению результатов, подробно подводятся итоги работы и интерпретируются полученные данные, которые сопоставляются с результатами исследования других авторов. В заключении автор обобщает результаты собственной работы, подводит итоги проведенной научной работы.

Результаты исследования отражены в 6 печатных работах в журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат отражает все основные данные, полученные в диссертации и написан в соответствии с требованиями ГОСТ. Тема диссертационной работы соответствует заявленной научной специальности.

### **Замечания к диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Используемый в работе термин «инфильтративная офтальмопатия» не является общепринятым. В современной научной литературе чаще встречается обозначение «эндокринная или аутоиммунная офтальмопатия»

## **Вопросы, которые возникли при изучении работы**

В ходе изучения диссертационной работы возникло два вопроса:

В критериях включения речь идет о российской популяции жителей Санкт-Петербурга. Учитывалась ли при проведении генетического анализа этническая принадлежность, что в таком мегаполисе, как Санкт-Петербург, по-видимому, имеет значение?

Были ли среди включенных в исследование пациентов те, кто подверглись хирургическому лечению? Результаты вмешательства (послеоперационный гипотиреоз, рецидив тиреотоксикоза) зависели только от объема удаленной ткани либо имел значение полиморфизм изучаемых генов, как в случае консервативной терапии?

## **Заключение**

Диссертация Пейкришвили Н.Э. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Полиморфные варианты генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом» по специальности 3.1.19 — Эндокринология, выполненной при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Шляхто Е.В., является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решена актуальная научно-практическая задача — определение молекулярно-генетических факторов неблагоприятного течения диффузного токсического зоба. По своей актуальности, научной новизне, объему проделанных исследований, теоретической и практической значимости, диссертационная работа Пейкришвили Н.Э. полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «842» от 24 сентября 2013 года (в редакциях №335 от 21.04.2016г.; №748 от 02.08.2016г.),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель, Пейкришвили Н.Э., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 — Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

Заведующая кафедрой эндокринологии

ИКМ им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

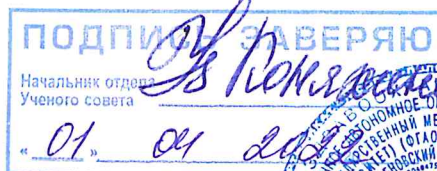
член-корр. РАН, профессор,

доктор медицинских наук



Петунина Нина Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.А. Петуниной заверяю:



Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Телефон: 8495-6091400  
[www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru) email: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)