

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Стронгина Леонида Григорьевича,
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 (14.01.02) — Эндокринология

Актуальность темы исследования

Патология щитовидной железы, наряду с сахарным диабетом, занимает ведущее место среди эндокринных заболеваний. При этом диффузный токсический зоб (ДТЗ) является основной причиной синдрома тиреотоксикоза в мире среди лиц трудоспособного возраста. Консервативное лечение тиреостатическими препаратами является преобладающим вариантом терапии первой линии в России. Однако, основным недостатком медикаментозного лечения диффузного токсического зоба остается высокий процент рецидива синдрома тиреотоксикоза после отмены терапии. Отсутствие однозначных критериев прогноза эффективности консервативного метода лечения диктует необходимость проведения исследований, направленных на поиск новых критериев прогнозирования рецидива ДТЗ. В основе аутоиммунного процесса при ДТЗ лежит генетическая предрасположенность к заболеванию и влияние факторов внешней среды. Важную роль в индукции аутоиммунного ответа играют провоспалительные интерлейкины. Согласно данным литературы последних лет, известно, что определенные сочетания генотипов полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов могут влиять не только на предрасположенность к развитию ДТЗ, но и ассоциироваться с исходами его лечения. Актуальным направлением в

изучении патогенеза ДТЗ также является оценка роли эпигенетических факторов регуляции активности гена – полиморфизма гена микроРНК-125А (*MIR125A*). Роль полиморфизма гена *MIR125A*, *IL6*, *IL13* в клиническом течении заболевания была изучена преимущественно среди европейской и азиатской популяции пациентов с ДТЗ. Эти результаты проведенных исследований носят противоречивый характер. В связи с этим, проведения исследований среди российской группы больных диффузным токсическим зобом представляется целесообразным. Следовательно, диссертационная работы Пейкришвили Н.Э., сфокусированная вокруг этих аспектов, является своевременной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что определяется четким дизайном, репрезентативным клиническим материалом, современными методами лабораторных исследований, адекватными и технически правильно применяемыми статистическими методами. Дизайн соответствует цели и задачам исследования. Использован достаточный клинический материал: включено 470 человек – 366 женщин (78%) и 104 мужчины (22%). 270 человек – это пациенты с ДТЗ. Другие 200 человек - лица без отягощенной наследственности по заболеваниям ЩЖ, без структурных изменений ЩЖ, с отсутствием клинических проявлений синдрома тиреотоксикоза на момент обследования, с нормальным уровнем ТТГ, составили группу сравнения. Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с четко описанными критериями включения и исключения. Больные ДТЗ представлены двумя выборками: пациенты ретроспективного исследования (проходили лечение до начала исследования – 183 человека) и пациенты проспективного исследования (включенные в момент возникновения ДТЗ – 87 человек). Всем 470 участникам исследования было выполнено молекулярно-

генетическое исследование (определение аллельных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A*). Пациентам группы сравнения проведены клинический осмотр и определение ТТГ (для исключения тиреоидной патологии). У больных ДТЗ проведено обстоятельное общепринятое клинико-лабораторное и инструментальное исследование в связи с имеющимся заболеванием в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. 87 пациентам с вновь возникшим ДТЗ исследованы также концентрации интролейкинов-6 (ИЛ-6) и 13 (ИЛ-13). Все пациенты ДТЗ были подвергнуты длительному тиреостатическому лечению, по результатам которого выделены три группы больных: 1 – пациенты, достигшие ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии; группа 2 – пациенты с рецидивом тиреотоксикоза после отмены терапии; группа 3 – пациенты без ремиссии ДТЗ на фоне терапии антитиреоидными препаратами сроком не менее 12-18 месяцев. Формирование этих групп создало основание для изучения связи аллельных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A* и цитокинов ИЛ 6 и 13 с наличием и отсутствием ДТЗ и прогнозированием наступления его ремиссии в локальном контингенте участников исследования, с высокой степенью вероятности представляющих пациентов ДТЗ, проживающих в Санкт-Петербурге. В работе использованы современные методы молекулярно-генетического и биохимического анализа. Применены современные и разнообразные методы статистического анализа, в том числе ROC-анализ и логистическая регрессия.

Таким образом, основные положения и выводы работы получены на основе правильной организации исследования и применения современных методов, обследования и статистической обработки, а потому могут считаться достоверными.

Научная новизна

В диссертационной работе Пейкришвили Н.Э. впервые определена встречаемость полиморфных вариантов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А у жителей Санкт-Петербурга. При этом их % соотношение статистически не различается среди пациентов ДТЗ и в группе сравнения. В то же время показано, что у больных диффузным токсическим зобом носительство генотипов G-572G, G-572C однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, генотипа С-1112С однонуклеотидного полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 и генотипа ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs12976445 гена микроРНК-125А ассоциируется с более высоким риском рецидива синдрома тиреотоксикоза при отмене тиреостатической терапии. Впервые установлено, что у больных диффузным токсическим зобом – носителей аллели -572G полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6 начальные уровни свободных Т₄ и Т₃, интерлейкина-6 и исходный объем щитовидной железы больше, чем у носителей генотипа С-572С гена интерлейкина-6. У больных диффузным токсическим зобом с генотипом С-1112С полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 начало заболевания происходит в более молодом возрасте, исходные уровни свободных Т₄ и Т₃ выше, чем у носителей аллели -1112Т гена интерлейкина-13. Впервые носительство генотипов G-572G, G-572C однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, генотипа С-1112С однонуклеотидного полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 и генотипа ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs12976445 гена микроРНК-125А оценены как компоненты системы предикторов достижения ремиссии при консервативной терапии ДТЗ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование дает представление о распределении генотипов и частот аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13, rs12976445 гена

микроРНК-125А среди жителей Санкт-Петербурга. При этом было показано, что распределение изученных аллельных вариантов соответствует опубликованным данным по России. Было установлено, что распределение этих аллельных вариантов не различается у больных диффузным токсическим зобом и жителей Санкт-Петербурга без диффузного токсического зоба. На основании результатов исследования впервые установлена ассоциация полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А с рядом особенностей клинического течения, в частности, вероятностью наступления ремиссии после длительного тиреостатического лечения.

Последнее обстоятельство придает работе и значительную практическую значимость. Включение исследования аллельных вариантов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13, rs12976445 гена микроРНК-125А в число в число предикторов достижения ремиссии, может улучшить отбор пациентов для назначения консервативной терапии как основного метода лечения ДТЗ.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и структурирована по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, двух глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка литературы. Работа в достаточной мере иллюстрирована таблицами, рисунками. Следует отметить четкие подписи к таблицам и рисункам.

В первой главе, посвященной обзору литературы по теме работы, рассматриваются вопросы о роли интерлейкина-6, интерлейкина-13, микроРНК-125А и полиморфизмах их генов в патогенезе диффузного токсического зоба, представлены данные о методах лечения диффузного

токсического зоба. Обзор раскрывает актуальность изучаемой в диссертации проблемы и показывает целесообразность дальнейшего исследования в данной области. Использованы 205 источников, из них 16 отечественных и 189 зарубежных, практически все работы современные, опубликованные в последние 5-7 лет. В главе «Материалы и методы исследования» описана общая характеристика исследования (дизайн исследования). Дано подробное описание лабораторным и инструментальным методам обследования, которые были использованы при проведении исследования. Детально описаны все этапы молекулярно-генетического исследования. Третья и четвертая главы посвящены подробному изложению результатов работы, отражающей поиск и анализ данных, направленных на решение поставленных цели и задач. Результаты исследования представлены корректно. В пятой главе последовательно сопоставляются сведения литературы и собственные результаты, проводится анализ полученных данных в сравнении с результатами, полученными другими авторами. Заключение дает краткий обзор полученных результатов. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Автореферат диссертации написан в соответствии с правилами по оформлению ГОСТ и отражает содержание работы.

Публикация и апробация результатов работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 6 печатных работах и опубликованы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты исследования доложены и обсуждены на совместном заседании проблемной комиссии «Ангиология и кардиология» и кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, в финале конкурса «Молодые, дерзкие,

перспективные» (г. Санкт-Петербург, 2016 г.), на 40-м Конгрессе Европейской Тиреоидной Ассоциации (г. Белград, Сербия, 2017 г.).

Замечания к диссертационной работе

Работа не лишена недостатков, которые, однако, не затрагивают логику исследования и достоверность результатов.

Так, при детальной характеристике пациентов, включенных в исследование, приводятся данные о проведенных хирургических вмешательствах у больных, у которых не было достигнута ремиссия или возник рецидив после прекращения лечения тиреостатиками. Более никаких исследований в связи с хирургическим лечением не проводилось, в задачах и выводах они не упомянуты. В то же время и при обосновании актуальности темы исследования, и в обзоре литературы активно обсуждаются вопросы места хирургического лечения ДТЗ и даже виды операций. Это представляется излишним и вызывающим много вопросов, совсем не связанных с собственным добротным исследованием автора.

Следует отметить и некоторые редакционные аспекты. Например, в задаче 1 говорится об особенностях клинической картины ДТЗ, а в выводе 1 – только о % достигших ремиссии. Не понятно, зачем вместо общепринятого термина «эндокринная офтальмопатия», использовать «инфильтративная офтальмопатия». В фокусе исследования диссертационной работы находится прогнозирование активности процесса (наступление или не наступление ремиссии), поэтому использование терминов благоприятное или неблагоприятное течение является не вполне точным, поскольку они связаны также и с осложнениями.

Вопросы, которые возникли при изучении работы

1. Каков был промежуток времени между отменой тиреостатика и возобновлением тиреотоксикоза в группах 2 и 3?
2. Распределение аллельных вариантов исследуемых генов среди больных ДТЗ и лиц без ДТЗ не различались. Можно ли из этого сделать вывод, что данные показатели не связаны с риском возникновения ДТЗ?
3. Чем можно объяснить, что уровень интерлейкина-13 не различается у пациентов в зависимости от достижения ремиссии, в то время как полиморфизм гена интерлейкина-13 такую связь имеет?

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 (14.01.02) — Эндокринология, выполненной при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Шляхто Е.В., является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится новое решение задачи прогнозирования наступления ремиссии диффузного токсического зоба при длительной тиреостатической терапии, имеющей существенное значение для эндокринологии. По научной новизне, методическому уровню и значимости полученных результатов, диссертация 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. Автор Пейкришвили Н.Э. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.19 (14.01.02) — Эндокринология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Стронгин Леонид Григорьевич

Подпись официального оппонента, профессора Стронгина Л.Г. заверяю.

Ученый Секретарь

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук



Андреева Наталия Николаевна

Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. Телефон: +7-831-4222000 Факс: +7-831-439-01-84

Официальный интернет сайт: <http://pimunn.ru> E-mail: rector@pimunn.ru

30.03.2022