

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Портянниковой Олеси Олеговны на тему «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Остеоартроз наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями является лидирующей причиной потери трудоспособности у взрослых. Установлено, что пациенты, страдающие остеоартрозом, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с популяцией. Коморбидность данных заболеваний обусловлена общими патогенетическими механизмами, среди которых наибольший интерес вызывают два основных аспекта взаимосвязи: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление.

В настоящее время одним из основных элементов атеротромбоза является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Повышенные уровни некоторых матриксных металлопротеаз вносят значимый вклад в разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, оказывают влияние на ремоделирование сосудов и снижение эластичности артерий. Генотип матриксных металлопротеиназ может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и их ригидности, связанной с возрастом. Под воздействием провоспалительных цитокинов хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ, прекращая синтез протеогликанов и коллагенов хряща. Полиморфизмы генов, кодирующих выработку ММП влияют на уровень их выработки и могут влиять на развитие дегенеративной патологии.

С указанных позиций попытка автора диссертационной работы, посвященной изучению клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза представляет большой научный интерес и несомненную пользу для практического здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов

Автором установлено, что у больных первичным остеоартрозом коронарный атеросклероз наиболее часто встречается при II – III рентгенологической стадии процесса, наличии в анамнезе синовита, артериальной гипертензии и отсутствии терапии хондропротекторами.

Выявлено, что у больных первичным остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом было выше содержание ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов без верифицированного атеросклероза.

Определено, что носительство генотипа TC полиморфизма ММП-13 (rs2252070) повышает риск развития коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом. Показано отсутствие отличий в распространенности полиморфизмов ММП-2 (rs2285053) и ММП-3 (rs3025058) между группами больных первичным остеоартрозом с атеросклеротическим поражением коронарного русла и без него.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют расширить существующие представления о клинико-патогенетической взаимосвязи первичного остеоартроза и коронарного атеросклероза. Установлены особенности концентрации ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом и без него, а также генотипические особенности ММП-2,-3,-13 у данных пациентов.

Разработана модель прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом, которая включает определение полиморфизма ММП-13 (rs2252070 T/C), рентгенологическую стадию процесса, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии и терапии хондропротекторами. Данная модель может быть внедрена в практическое здравоохранение для совершенствования диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных первичным остеоартрозом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Работа основана на результатах обследования и анализа медицинской документации 142 больных первичным полиостеоартрозом, из которых требованиям отбора соответствовали 106 человек: 28 женщин и 78 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст $46,7 \pm 5,63$ лет. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, у них были подробно изучены анамнестические, клинические данные, сывороточная концентрация матриксных металлопротеиназ -3 и -13, а также распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов матриксной металлопротеиназы -2 (rs2285053), металлопротеиназы -3 (rs3025058) и металлопротеиназы -13 (rs2252070).

Достаточное количество фактического материала, применение известных современных воспроизводимых методов исследования, рациональный выбор корректных методов статистического анализа позволили автору диссертации получить убедительные данные о клинико-генетических особенностях атеросклеротического поражения у пациентов с первичным полиостеоартрозом. На основании полученных результатов автором предложен оригинальный способ прогнозирования риска развития значимого коронарного атеросклероза, имеющий достаточные операционные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность), что обосновывает его применения в рассматриваемых

клинических группах с целью повышения эффективности определения соответствующего прогноза.

В диссертационной работе О.О. Портянниковой поставленные цель и задачи достигнуты, выводы и практические рекомендации имеют несомненное научное и практическое значение.

Публикация результатов исследования

По материалам выполненных исследований опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Работа поддержана грантом, объявленным «Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «УМНИК».

Содержание и оформление диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком на 112 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 86 отечественных и 73 зарубежных источника.

Во введении обосновываются цель и задачи исследования, отражены научная и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы изложен на 25 страницах, автором излагаются современные представления об этиологии и эпидемиологии остеоартроза, участию матриксных металлопротеиназ в субклиническом воспалении при остеоартрозе, факторах клинической и патогенетической взаимосвязи первичного остеоартроза и атеросклероза и роли полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ при этом. Констатируется недостаточная изученность проблемы взаимосвязи остеоартроза и атеросклеротического процесса.

В главе «Материалы и методы» структура и этапы проведенного исследования представлены в виде наглядной схемы, содержится описание клинической характеристики включенных пациентов и использованных инструментальных и лабораторных методов. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» включает анализ особенностей клинического течения первичного остеоартроза в зависимости от наличия коронарного атеросклероза. Изучено содержание ММП -3, -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом с коронарным атеросклерозом. Исследована роль полиморфных вариантов генов ММП-2 (rs2285053), ММП-3 (rs3025058), ММП-13 (rs2252070) в развитии коронарного атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом.

Определено прогностическое значение изученных матриксных металлопротеиназ и клинических особенностей первичного остеоартроза в развитии коронарного атеросклероза. Подробно описаны три клинических наблюдения, демонстрирующие выявленные автором закономерности и использование прогностической модели на конкретных данных пациентах.

В заключительной главе полученные результаты обобщаются и анализируются в сравнении с современными литературными данными. Обсуждение результатов исследования написано интересно и содержательно, что демонстрирует способность автора к последовательным, логичным рассуждениям, обобщению материала диссертации и полное владение информацией по теме исследования.

Сформулированные автором выводы аргументированы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят прикладной характер и направлены на совершенствование методов прогнозирования коронарного атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. Диссертационная работа носит законченный характер. Автореферат содержит основные положения и выводы диссертационной работы.

Замечаний принципиального характера к работе нет. В число замечаний непринципиального характера можно отнести терминологию. В современной литературе чаще всего используется термин «остеоартрит», что подчеркивает наличие воспалительных изменений в тканях сустава, подтвержденное в исследовании автора. В работе имеются единичные опечатки, без которых, безусловно, не обходится ни одна печатная или рукописная работа.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. При описании методики рентгенологического исследования коленных и тазобедренных суставов не указывается в каком функциональном положении находился больной (стоя или лежа), а это может влиять на ширину суставной щели и оценку стадии. Уточните, какое положение занимали больные?
2. Как Вы считаете, можно ли рассматривать неприменение терапии хондропротекторами как независимый фактор риска развития коронарного атеросклероза и если «да», то каковы критерии применения терапии хондропротекторами (по продолжительности, дозам и конкретным препаратам)?

Заключение

Диссертация Портянниковой Олеси Олеговны на тему: «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза» соответствует пунктам 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых,

иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Рецензируемая диссертация «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матричных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с применением комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по совершенствованию подходов к ведению пациентов с первичным остеоартрозом с целью ранней диагностики у них коронарного атеросклероза, что имеет существенное значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом.

Таким образом, работа полностью соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор



Калягин Алексей Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Калягина Алексея Николаевича заверяю начальник отдела кадров «Иркутского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Дата « 23 » ноября 2020 г.

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, контактный телефон: 8 (3952) 243661, электронная почта: prorector-med@mail.ru