

Министерство науки и высшего образования  
Российской Федерации



Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»  
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002  
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410  
e-mail: reception@kemcardio.ru  
www.kemcardio.ru  
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;  
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ КПССЗ, д.м.н.,  
профессор  
член-корр. РАН Барбараш О.Л.

«19» ноября 2020 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации **Портянниковой Олеси Олеговны «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2,-3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.04. – внутренние болезни**

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой суставной патологии. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями ОА является лидирующей причиной инвалидизации у взрослых. В настоящее время установлено, что люди, страдающие ОА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с общей популяцией. Коморбидность ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть обусловлена общими патогенетическими механизмами формирования и прогрессирования: хроническим неспецифическим воспалением и профибротическими реакциями. Известно, что повышенные уровни матриксных металлопротеиназ (ММП) вносят значимый вклад в дестабилизацию фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, оказывают влияние на ремоделирование миокарда и сосудов. В патогенезе ОА также значимую роль играет неспецифическое воспаление. При этом высокая активность провоспалительных цитокинов сопровождается усилением синтеза ММП хондроцитами и снижением синтеза протеогликанов и коллагенов хряща, что и формируют деструкцию сустава. В ранее проведенных исследованиях было выявлено значимое увеличение уровня

ряда ММП, как в синовиальной жидкости, так и в крови пациентов с ОА. Вероятно, полиморфные варианты генов, кодирующих выработку ММП, могут влиять как на их выработку, так и определять развитие дегенеративной патологии хрящевой ткани и скорость атерогенеза. В связи с этим тема изучения клинических особенностей первичного ОА, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза, является весьма актуальной в теоретическом и практическом аспектах.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научная новизна исследования и результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы Портянниковой О.О., несомненна. Автором установлено, что у больных первичным ОА коронарный атеросклероз чаще встречается при высокой активности основного ревматологического заболевания: при II – III рентгенологической стадиях процесса, а также при наличии в анамнезе синовита, артериальной гипертензии и при отсутствии терапии хондропротекторами.

Выявлено, что у больных первичным ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом значимо более высокие содержания ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови при сравнении с группой пациентов без верифицированного атеросклероза.

Определено, что носительство генотипа TC полиморфного варианта гена *ММП-13* (rs2252070) повышает риск развития коронарного атеросклероза у пациентов с первичным ОА. Показано отсутствие отличий по распространенности полиморфных вариантов генов *ММП-2* (rs2285053) и *ММП-3* (rs3025058) между группами больных первичным ОА с атеросклеротическим поражением коронарного русла и без такового.

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

Обоснованность научных результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы Портянниковой О.О., подтверждается высоким методическим уровнем дизайна и методов, а также достаточным объемом выборки пациентов. Работа основана на результатах обследования и анализа медицинской документации 142 больных первичным ОА, из которых критериям включения соответствовали 106 человек: 28 женщин и 78 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст составлял  $46,7 \pm 5,63$  лет. У всех пациентов были изучены анамнестические, клинические данные, сывороточная концентрация матриксных металлопротеиназ -3 и -13, а также распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов 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 ОА. На основании полученных результатов автором предложен оригинальный способ прогнозирования риска развития значимого коронарного атеросклероза, имеющий достаточные операционные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность), что позволяет его применять в рассматриваемых клинических группах с целью повышения эффективности рискметрии. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации достаточно аргументированы и обосновываются результатами исследований автора. По материалам выполненных исследований опубликовано 12 научных работ, из них 5 статьи - 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».

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация Портянниковой О.О. написана в традиционной форме и построена по общепринятым принципам научной работы. Исследование изложено на 112 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и библиографического списка. Список литературы включает 86 отечественных и 73 зарубежных источника. В главе «Введение» автором изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены цель и задачи исследования. Обзор литературы изложен на 25 страницах, автором подробно описано состояние изучаемой проблемы. Излагаются современные представления об этиологии и эпидемиологии ОА, участии ММП в субклиническом воспалении при ОА и атеросклерозе, факторах клинической и патогенетической взаимосвязи первичного ОА и атеросклероза, а также о роли генетического полиморфизма ММП в формировании коморбидности. В целом обзор литературы свидетельствует о способности диссертанта к обобщению и систематизации данных других авторов и в полной мере вводит читателя в суть исследуемой проблемы. В главе «Материал 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 ОА в зависимости от наличия коронарного атеросклероза. Изучено содержание ММП-3 и 13 в сыворотке крови у больных первичным ОА 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 ОА. Определена патогенетическая роль изученных ММП и клинических особенностей первичного ОА в развитии коронарного атеросклероза. Подробно описаны три клинических наблюдения, демонстрирующие выявленные автором закономерности, а также использование полученной прогностической модели у конкретных пациентов. В разделе обсуждения автором проведен подробный анализ всех полученных в исследовании результатов. 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 ОА. Диссертационная работа носит законченный характер. Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

#### **Теоретическая значимость работы.**

В исследовании получены новые данные о клинико-патогенетической связи первичного ОА и коронарного атеросклероза, составляющих коморбидность. Установлены особенности концентрации биологических маркеров ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови пациентов с ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом и без такового, а также генотипические особенности ММП-2,-3,-13 у данных пациентов.

#### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практической деятельности.**

На основании полученных результатов разработана модель прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом, которая включает определение полиморфного варианта гена *ММП-13* (rs2252070 Т/С), рентгенологическую стадию процесса, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии и терапию хондропротекторами. Данная модель может быть внедрена в практическое здравоохранение для совершенствования диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных первичным остеоартрозом.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты, полученные в исследовании О.О. Портянниковой, могут быть использованы в лечебно-профилактической работе терапевтических,

кардиологических и ревматологических отделений медицинских организаций различного уровня. Целесообразно включение результатов исследования в программы циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации в организациях последишломного образования врачей-терапевтов, кардиологов, ревматологов. При знакомстве с диссертацией Портянниковой О.О. обнаружены отдельные стилистические погрешности, однако принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

### **Вопросы к работе:**

При общей положительной оценке диссертационной работы Портянниковой О.О. возникает ряд вопросов:

1. Почему не изучалась концентрация ММП-2?
2. Реализуется ли фенотипически при коморбидности ОА и значимый коронарный атеросклероз генетическая предрасположенность (полиморфный вариант *ММП-13* – высокая экспрессия ММП-13 – более тяжелые клинические проявления ОА и коронарного атеросклероза)?
3. Почему подобной закономерности не выявлено для ММП-3?

### **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» на соискание степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Е.Н. Романовой, 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. Диссертация «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных 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 ОА с целью ранней диагностики у них коронарного атеросклероза, что имеет существенное значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом. По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, представленная работа полностью соответствует

требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Портяшикова О.О., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию Портянниковой О.О. заслушан и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 16 от 18.11.2020 г.).

**Отзыв составил:**

Заведующий отделом клинической кардиологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
доктор медицинских наук, доцент

Василий Васильевич Кашталап

Подпись доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом клинической кардиологии «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Кашталап Василия Васильевича заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», к.м.н.

Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-308.

e-mail: kashvv@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru

18.11.2020 г.

