

## **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**

В настоящее время остеоартроз является социально значимым заболеванием, распространенность которого носит характер эпидемии. Число больных остеоартрозом ежегодно увеличивается. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеоартроз является лидирующей причиной потери трудоспособности у взрослых. В настоящее время установлено, что люди, страдающие остеоартрозом, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с популяцией. Сочетание остеоартроза с сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлено общими патогенетическими механизмами. В современной литературе обсуждаются два основных аспекта взаимосвязи: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление.

Известно, что 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. В свою очередь, повышенные уровни некоторых матриксных металлопротеиназ 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.

В связи с вышеуказанными факторами диссертационная работа, посвященная изучению клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза имеет важное теоретическое и практическое значение.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна фактов, полученных соискателем в ходе работы, не вызывает сомнений. 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) ассоциировано с наличием гемодинамически значимого 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 диссертационного исследования могут быть использованы в качестве обучающего материала на кафедрах терапевтического профиля, а также в лечебной работе в практическом здравоохранении.

Теоретическая значимость работы обусловлена установлением особенностей концентрации ММП-3 и ММП-13 в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом в сочетании с коронарным атеросклерозом и без него, а также роли генетических полиморфизмов ММП-2, -3, -13 у данных пациентов.

Разработан способ прогнозирования риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом, который включает определение полиморфизма ММП-13 (rs2252070 T/C), рентгенологическую стадию процесса, наличие в анамнезе синовита, артериальной гипертензии и терапии хондропротекторами. Предложенные критерии прогнозирования могут применяться в практическом здравоохранении с целью выявления групп высокого риска развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с остеоартрозом.

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

Достоверность полученных данных обусловлена достаточными по размеру выборками, использованием высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования, грамотно проведенной статистической обработкой материала. 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.

Использованный пакет статистических программ весьма репрезентативен и соответствует цели и задачам исследования. Полученные автором результаты глубоко проанализированы, выводы и практические рекомендации являются логическим продолжением содержания работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

### **Публикация результатов исследования**

Полученные в диссертации новые данные комплексно рассмотрены, обсуждены и опубликованы в научной литературе. 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».

### **Оценка содержания работы, ее завершенности в целом**

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 23 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 частота встречаемости полиморфных вариантов генов ММП-2 (rs2285053), ММП-3 (rs3025058), ММП-13 (rs2252070) у пациентов с коронарным атеросклерозом и без него у пациентов с первичным полиостеоартрозом. Определено прогностическое значение изученных матриксных металлопротеиназ и клинических особенностей первичного остеоартроза у пациентов с коронарным атеросклерозом и без него. Подробно описаны три клинических наблюдения, демонстрирующие выявленные автором закономерности и использование прогностической модели на конкретных 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.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В работе имеются единичные опечатки, неудачные стилистические обороты. В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. Как автор трактует роль хондропротекторов в прогностическом комплексе признаков.

### **Заключение**

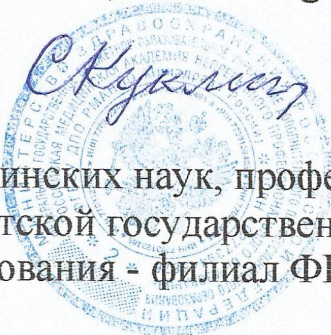
Диссертация Портянниковой Олеси Олеговны на тему: «Значение клинических особенностей первичного остеоартроза, матриксных металлопротеиназ -2, -3, -13 и их генетических полиморфизмов в прогнозировании коронарного атеросклероза» соответствует пунктам 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений 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, 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 остеоартрозом с целью ранней диагностики у них коронарного атеросклероза, что имеет существенное значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом.

По актуальности, объему и новизне полученных результатов 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.

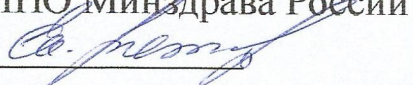
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ  
Заведующий кафедрой терапии Иркутской государственной  
медицинской академии последипломного образования - филиал ФГБОУ  
ДПО РМАНПО Минздрава России, Сибирский федеральный округ,  
Иркутская область, гор. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100,  
664049. Тел. 8 (3952) 46-53-26, e-mail: sergeik61@yandex.ru



Куклин Сергей Германович

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего  
кафедрой терапии Иркутской государственной медицинской академии  
последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Куклина Сергея Германовича заверяю:  
начальник отдела кадров Иркутской государственной медицинской  
академии последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России



Дата «23»ноября 2020 г.