

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента на дисертаційну роботу**  
**Новоселецького Валерія Олександровича**  
**«Дисфункція м'язів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів:**  
**зв'язок з лептинемією, поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR***  
**та можливості корекції», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в**  
**ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН**  
**України» на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук із**  
**спеціальності 14.01.12 – ревматологія**

**Актуальність обраної теми та її зв'язок з науковими програмами**

Остеоартроз (OA) - одна з найпоширеніших причин втрат працевздатності пацієнтів ревматолога. На OA хворіє близько 250 млн. населення світу. Згідно прогнозу ВООЗ, до 2020 року на OA може хворіти біля 71% людей віком старших 65 років.

Причинами зростання кількості хворих вважають: подовження тривалості життя, конституційні фактори, травми, професійні впливи, метаболічні розлади, біомеханічні фактори. Залишається не вирішеним питання ранньої діагностики захворювання та прогнозування перебігу задля вчасного коригування лікувальних та профілактичних заходів.

Генетичні дослідження є перспективним напрямком в ревматології. Їх результати можуть стати корисними для діагностики та лікування хворих на OA. Саме тому одним із пріоритетних напрямків наукового дослідження є виявлення персоналізованих аспектів розвитку захворювання та його ускладнень. Це визначає актуальність пошуку генетичних маркерів ризику розвитку OA колінних суглобів, вивчення можливості їх застосування для ранньої діагностики та прогнозу перебігу захворювання, розробки своєчасних заходів щодо попередження цієї патології або ж її прогресування.

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень ефективність лікувальних і реабілітаційних заходів при OA залишається низькою, що зумовлює

актуальність дисертаційної роботи.

Ось чому в якості основного напрямку дослідження дисертантом обрано вивчення питання підвищення ефективності реабілітаційних заходів у хворих на ОА за допомогою фізичних тренувань.

Дисертаційна робота була виконана в рамках планових НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією», № 0107U003479 і «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» № 0115U001282.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації**

Дисертаційна робота Новоселецького В.О. базується на результатах обстеження 104 жінок, хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова та відповідали критеріям ОА згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 року.

Для виконання генетичного фрагменту дослідження (поліморфізм *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*) було залучено 99 осіб із обстежених хворих на ОА колінних суглобів. Вміст лептину в сироватці крові було визначено в 71 пацієнтки. З метою вимірювання максимальної ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів гомілки було створено прилад «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» (деклараційний патент України на корисну модель № 81950).

Автором для вивчення ефективності комплексу ізометричних фізичних тренувань методом рандому було сформовано дві репрезентативні групи хворих на ОА колінних суглобів. Пацієнтам I групи до стандартного лікування ОА був запропонований комплекс тренувань м'язів гомілки в ізометричному режимі впродовж 30 діб, хворі II групи отримували стандартне лікування ОА без тренувального комплексу вправ.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, яке включало визначення цілої низки показників клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів дослідження.

Сформульовані наукові положення та висновки дисертації є конкретними і повністю відповідають завданням дослідження, базуються на результатах валідних методів математичної статистики та сучасного програмного забезпечення. Обрані методи дослідження та їх аналіз цілком відповідають меті та завданням дослідження. Таким чином, отримані у дисертаційному дослідження результати є достовірними, а висновки обґрунтованими, що відповідають завданням та результатам дослідження.

### **Новизна наукових положень, сформульованих у дисертації, їх практичне значення**

Наукові положення, що сформульовано у дисертації, мають пріоритетне значення. У дисертаційному дослідженні Новоселецького В.О. вперше вивчено подільську популяцію жінок із ОА колінних суглобів, уперше визначені частоти алелів та особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та встановлено їх асоціацію з ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування. Також виявлено, що в групі хворих носіїв генотипів *AG* і *GG* має місце вищий ризик швидкого прогресування ОА колінних суглобів та встановлено значне зниженням сили м'язів згиначів/розгиначів голівки. Вперше запропоновано визначати питому та сумарну силу м'язів, як одного з прогностичних факторів щодо прогресування ОА.

Всього сформульовано 6 завдань роботи, що знайшли розкриття у 6 висновках та 3 практичних рекомендаціях.

Дисертаційне дослідження має конкретну практичну спрямованість, оскільки пропонує практикуючим лікарям обґрунтовані предиктори розвитку й прогресування ОА колінних суглобів.

Так, продемонстровано, що наявність генотипів *AG* та *GG* у хворих на ОА колінних суглобів є предикторами швидкого прогресування захворювання і це створює передумови для формування груп ризику і розробки окремих схем

спостереження та лікування цих хворих. Було сконструйовано, виготовлено і запатентовано вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок (деклараційний патент України на корисну модель № 81950), що дозволяє на основі встановлення субмаксимальної сили призначати і проводити дозоване індивідуалізоване ізометричне фізичне навантаження.

Доведено, що використання комплексу дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження для м'язів згиначів/розгиначів гомілки, який включає застосування субмаксимальної інтенсивності скорочення м'язів із тривалістю скорочення – 5 с, тривалістю розслаблення – 5 с, кількістю повторень – 10 і кількістю підходів – 3, упродовж 30 діб, щоденно, достовірно зменшує інтенсивність бальового синдрому, підвищує функціональну здатність хворих та істотно покращує їх якість життя.

### **Структура і зміст дисертації, дотриманість чинних вимог щодо оформлення дисертації та автореферату**

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою, викладена українською мовою на 191 сторінці та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел складається з 270 джерел, із яких 30 кирилицею та 240 – латиницею. Робота ілюстрована 28 рисунками та 53 таблицями. Оформлення дисертації відповідає всім діючим вимогам.

У **вступі** автором детально висвітлена актуальність проблеми, визначено мету та завдання дослідження, відображену наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів.

Огляд літератури, свідчить про актуальність дисертаційного дослідження та його практичне значення. В розділі подано детальний аналіз наукових досліджень щодо ролі лептину, генетичних, гендерних, конституційних та інших факторів. Проаналізовано також сучасні дані впливу фізичних вправ на перебіг ОА, зміну рівня лептину в сироватці крові та якість життя хворих.

У другому розділі «Клінічна характеристика обстежених хворих та методи дослідження і лікування» у відповідних підрозділах дана клінічна характеристика пацієнтів, викладені інструментальні та біохімічні методи дослідження, ретельно описана запропонована автором програма фізичних тренувань, аргументовано дизайн дослідження. Методи дослідження є сучасними і повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Автором адекватно застосовано, у відповідності до характеру отриманих результатів, параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу.

**Третій розділ «Аналіз зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клініко-лабораторними показниками та його значення в розвитку остеоартрозу колінних суглобів» складається з двох підрозділів. Даний розділ присвячений вивченю поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* при ОА колінних суглобів та його зв'язку з клініко-лабораторними показниками. Автором встановлено асоціацію поліморфізму з ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування.**

**Четвертий розділ «Рівні лептину крові у жінок із остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок із клінічними проявами захворювання». В даному розділі дисертантом показано, що рівень лептину в хворих на ОА колінних суглобів достовірно вищий ніж в контрольній групі жінок. Встановлено достовірні відмінності в рівнях лептину щодо рентгенологічної стадії ОА та показано наявність достовірних асоціативних зв'язків між рівнем лептину та функціональним станом хворих за опитувальником HAQ.**

**П'ятий розділ «Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у жінок із ОА колінних суглобів» присвячений вивченю впливу фізичного навантаження на вміст лептину в сироватці крові та силу м'язів згиначів/розгиначів гомілок. Результати розділу викладені чітко і логічно. Автором виявлено обернений кореляційний зв'язок між питомою силою м'язів і вмістом лептину в сироватці крові. Показано, що курс вправ ізометричного тренування призвів до суттєвого збільшення сили м'язів, зменшення інтенсивності болю та покращення якості життя. Результати**

дослідження, які подані в цьому розділі, вказують на важливість призначення медичної реабілітації пацієнтів з ОА колінних суглобів.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» дисертант в дискусійному стилі, всебічно, детально і статистично обґрунтовано аналізує та узагальнює отримані ним результати дослідження. На завершення цього розділу автором проведена систематизація отриманих результатів і оцінено їх значення серед подібних досліджень. Висновки обґрунтовані результатами особистих досліджень та відповідають поставленим завданням, відображають основні досягнуті результати і доповнюються практичними рекомендаціями.

Автореферат відповідає існуючим вимогам.

### **Повнота викладення основних наукових положень, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких 4 статті в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, та 1 стаття у закордонному спеціалізованому науковому журналі. Положення дисертації, що внесено на захист були відображені в опублікованих статтях, матеріалах конгресів і конференцій, деклараційному патенті на корисну модель та обговорені на всеукраїнських наукових форумах.

### **Зауваження та запитання**

В процесі рецензування дисертаційної роботи, автореферату принципових зауважень не виникло однак слід зазначити наявність окремих стилістичних помилок. Дані зауваження не впливають на загалом позитивну оцінку даного дисертаційного дослідження.

Автореферат дисертації повністю відповідає основним положенням дисертації. Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту немає.

### **В процесі рецензування виникли наступні питання:**

1. Що Ви можете сказати про комплайнс пацієнтів із ОА колінних суглобів щодо фізичних тренувань і з якими труднощами Ви стикнулись впроваджуючи реабілітаційну програму?

2. В чому полягала персоніфікація Вашої програми фізичної реабілітації?
3. Який на Вашу думку патогенетичний зв'язок між поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та станом м'язів при ОА.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Новоселецького Валерія Олександровича на тему "Дисфункція м'язів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок з лептинемією, поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та можливості корекції" яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 - «Ревматологія», є завершеною, самостійною науково-дослідною працею, відрізняється науковою новизною і практичною значимістю. У роботі представлене вирішення актуального науково-практичного завдання ревматології – вдосконалення діагностики та прогнозування перебігу ОА, вивчення механізмів впливу фізичного навантаження на функціональний стан та якість життя пацієнтів.

Таким чином за своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота Новоселецького В.О. відповідає вимогам "Порядок присудження наукових ступенів" затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (у чинній редакції), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – Ревматологія.

### **Офіційний опонент:**

Головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології

ДУ «ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України

д.мед.н., професор

О.П.Борткевич

