

ВІДГУК

офіційного опонента на рукопис дисертації Новоселецького В.О. «Дисфункція м'язів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок з лептинемією, поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та можливості корекції», поданої до офіційного захисту на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук із спеціальності 14.01.12 – Ревматологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Остеоартроз (ОА) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, що асоціюються з персистуючим больовим синдромом, прогресуючим обмеженням фізичних функцій, погіршенням якості життя та значними витратами на охорону здоров'я.

Серед найбільш вагомих немодифікованих чинників ОА слід відзначити вік та жіночу стать, а серед модифікованих – надлишкову масу тіла та ожиріння.

На сьогодні відомо, що жирова тканина є джерелом адипоцитокінів, які контролюють енергетичний обмін, перебіг анаболічних та проліферативних процесів, в тому числі в скелетних м'язах та хондроцитах. Розлади лептинового сигналіngu, що супроводжують ожиріння, пов'язують не лише з гіперпродукцією лептину, а й з поліморфізмом гену лептинових рецепторів. Доведено, що концентрація лептину у жінок вища, можливо цей факт може зумовлювати гендерну відмінність в частоті розвитку ОА. Роль генетичного чинника лептинової резистентності у хворих на ОА не з'ясована. Не виключено, що зв'язок ОА з системою лептин/лептинові рецептори реалізується і через скелетні м'язи, адекватна фізична робота яких є майже єдиним чинником, здатним амортизувати лептинову резистентність.

Таким чином, з огляду на значну поширеність ОА колінних суглобів, суперечливі наукові дані щодо ролі лептинемії у патології ОА, недостатньо вивчений лікувальний і профілактичний ефект фізичних тренувань, існує нагальна необхідність подальшого наукового пошуку в цьому

напрямку.

Отже, вибір дисертантом теми дослідження є цілком обґрунтованим та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану 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, основних наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність і новизна

Спектр методів дослідження, які автор використав в роботі (загальноклінічні, інструментальні, імуноферментні, молекулярно-генетичні методи та методи математичної статистики) є цілком достатнім.

Сформульовані дисертантом основні наукові положення та висновки обґрунтовані достатньою кількістю клінічних досліджень. У дослідження було включено 104 хворих на ОА колінних суглобів, в тому числі молекулярно-генетичні дослідження виконані у 99 пацієнтів, рівень лептинемії та стан скелетних м'язів оцінений у 71 пацієнта. Дослідження проведено на базі ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Аналогічні дослідження проведені у 62 практично здорових жінок, які склали контрольну групу. Автором запропоновано чіткий план дослідження, розроблено критерії включення та невключення.

В роботі використано сучасні методи статистичної обробки за допомогою ряду програмних пакетів. Для оцінки розподілу алелів і генотипів і їх відповідності рівновазі Харді-Вайнберга застосували критерій χ^2 Пірсона з

використанням окремих online-калькуляторів.

Таким чином, можна стверджувати, що наукові положення, висновки та рекомендації, які подані у дисертації, є цілком достовірні та обґрунтовані і відповідають завданням та результатам дослідження.

Новизна наукових положень, сформульованих у дисертації, їх практичне значення

Робота характеризується беззаперечною новизною. Автором вперше з'ясовано частоти алелів та особливості розподілу генотипів за поліморфним варіантом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* в подільській популяції жінок з ОА колінних суглобів. Вперше засвідчено, що у жінок – носіїв поліморфного алелю *GG* гену *LEPR*, вдвічі зростає ризик розвитку ОА. Доказано, що у носіїв генотипів *AG* і *GG* підвищуються шанси прогресування ОА колінних суглобів після 5 років захворювання більше ніж у 5 разів. Встановлений зв'язок між рівнем лептинемії та функціональним станом хворих на ОА за опитувальником *HAQ*.

Вперше встановлена асоціація між питомою силою м'язів гомілки з рівнем лептинемії у жінок з ОА.

Розроблено прилад (деклараційний патент України на корисну модель № 81950) для оцінки функціонального стану м'язів гомілки та обґрунтовано терапевтичну ефективність комплексу дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у жінок на ОА колінних суглобів.

Розроблена автором програма фізичних тренувань субмаксимальної інтенсивності упродовж 30 діб у індивідуально підібраному режимі за відсутності протипоказань є науково обґрунтованою у відновленні сили м'язів і підвищенні якості життя хворих на ОА колінних суглобів.

Впровадження результатів дослідження здійснено в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів Вінницької, Хмельницької, Харківської областей, що підтверджено актами впровадження.

Структура і зміст дисертації, дотриманість чинних вимог щодо оформлення

Дисертаційна робота містить усі необхідні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел (30 кирилицею та 240 – латиницею) та додатки. Загальний обсяг дисертації – 191 сторінка. Дисертація викладена українською мовою, ілюстрована 28 рисунками та 53 таблицями. Оформлення дисертації відповідає всім діючим вимогам.

Вступ побудований за традиційною схемою. Здобувачем чітко обґрунтована актуальність теми, визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, охарактеризовано зв'язок з науковими планами, зазначено особистий внесок здобувача, наведено відомості щодо оприлюднення результатів та їх публікації.

В огляді літератури послідовно висвітлені сучасні погляди на епідеміологію та патогенетичні механізми ОА, узагальнена сучасна інформація щодо ролі лептину не лише як гормону жирової тканини, а й як модулятора імунзапальних і проліферативних процесів в суглобових тканинах, проаналізовані генетичні чинники ОА. Огляд містить достатню кількість посилань на вітчизняні та зарубіжні літературні джерела. Автор продемонстрував знання проблеми, вміння критично аналізувати та узагальнювати дані.

Наступні 3 розділи побудовані відповідно до формулювання завдань роботи.

Розділ 3 присвячений аналізу зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* з клініко-лабораторними показниками та його значенню у розвитку ОА. В цьому ж розділі автор детально аналізує частоту алелів та розподіл генотипів в подільській популяції жінок з ОА. Автором використані сучасні генетичні моделі для аналізу можливого зв'язку між ОА та поліморфізмом гена *LEPR*, проаналізовано рівень лептинемії. У розділі 4 описано можливі зв'язки

лептину з клініко-демографічними показниками, шкалами, що відображають особливості клінічних проявів захворювання у хворих на ОА. Розділ добре ілюстрований, містить інформативні графіки, побудовані за допомогою сучасних статистичних програм. У розділі 5 добре висвітлено ефективність фізичного навантаження у хворих на ОА, оцінено вплив одноразового та курсового застосування дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на рівень лептину сироватки крові. Розділ добре ілюстрований і аргументовано доводить перспективність впровадження розробки автора у програму фізичної реабілітації та лікування хворих на ОА.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач лаконічно і кваліфіковано підводить підсумок представлених у роботі результатів дослідження. У висновках подані основні важливі наукові та практичні результати, які слугували розв'язанню поставлених в дисертації наукових завдань.

Практичні рекомендації є результатом проведеної роботи і формують практичну значущість дисертації.

У цілому, рецензована робота є самостійною, завершеною науковою працею, а зміст автореферату відповідає існуючим вимогам.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях

Аналіз матеріалів дисертації показав, що всі положення, висновки та практичні рекомендації відображені в наукових періодичних виданнях. Результати досліджень висвітлені в 11 наукових працях, з яких 4 статті в наукових виданнях, 1 стаття у закордонному спеціалізованому науковому журналі. Отримано 1 деклараційний патент України. Наукові результати обговорено на всеукраїнських наукових форумах та матеріалах конференцій.

Зауваження та запитання

Принципових зауважень до дисертаційної роботи та автореферату не виникло, хоча за текстом роботи зустрічаються окремі стилістичні та

граматичні помилки, загалом можна дати позитивну оцінку рецензованої роботи.

Автореферат відповідає основним положенням дисертації.

В якості дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як автор може пояснити зворотний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в крові пацієнтів і м'язовою силою, яку ці пацієнти демонстрували? Які можливі патогенетичні механізми? Чи залежав зв'язок між лептином та поліморфізмом рецепторів від інших факторів ризику, таких як куріння, високий рівень холестерину і високий кров'яний тиск?
2. У ряді робіт було показано [наприклад, Ku JH, Lee CK, Joo BS, An BM, Choi SH, Wang TH, Cho HL. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2009;28(12):1431–5], що концентрації лептину в синовіальній рідині у пацієнтів з ОА колінних суглобів корелюють з тяжкістю рентгенологічної деструкції суглобів по Kellgren/Lawrence, і цей показник може бути використаний як ефективний маркер кількісної оцінки тяжкості ОА. Імовірно, лептин пригнічує метаболізм хряща і може потенційно грати роль в патогенезі ОА. Чи було проведено дослідження рівнів лептину в синовіальній рідині пацієнтів з ОА і зв'язку з тяжкістю перебігу захворювання / ступенем рентгенологічної деструкції суглобів?
3. У кількох дослідженнях останніх років було вивчено і підтверджено зв'язок поліморфізму Gln223Arg з ожирінням, ІМТ і рівнем лептину, наприклад, в іспанській і тихоокеанській популяціях [Portoles et al., 2006; Fugusawa T, et al., 2010 року; Quinton ND, et al., 2001]. В вашому дослідженні на подільській популяції жінок такого зв'язку не було підтверджено (див. висновок 2). Цікаво знати думку автора роботи з приводу цього?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Новоселецького Валерія Олександровича, "Дисфункція м'язів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок з лептинемією, поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та можливості корекції" подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія, виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова є самостійною, завершеною, науково-дослідною роботою, яка містить нові науково обґрунтовані дані.

Отже, дана дисертаційна робота за актуальністю, науковою новизною, науково-методичним рівнем, обсягом та практичним значенням повністю відповідає вимогам "Порядок присудження наукових ступенів" затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 кандидатських дисертацій та відповідає спеціальності 14.01.12 – ревматологія, а здобувач Новоселецький В.О. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
керівник відділу клінічних досліджень
Медичного центру
«Клініка сучасної ревматології»

