

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Терешкіна Костянтина Ігоровича**

**«ПРОГНОСТИЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АПЕЛІНУ-13 ТА  
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ VDR, LCT ТА FDPS В РОЗВИТКУ  
ОСТЕОАРТРОЗУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ»,**

**що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

**за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

**до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного  
медичного університету**

### **Актуальність теми**

Дисертаційне дослідження Терешкіна К.І. є безумовно актуальним, оскільки присвячено удосконаленню ранньої діагностики та прогнозуванню перебігу остеоартрозу (ОА) й профілактиці остеопоротичних змін у осіб молодого віку з ожирінням.

В теперішній час ОА значно помолодів та навіть у підлітків перестав бути казуїстикою. Незважаючи на відносно невеликий відсоток молодих пацієнтів (5-7%) в загальній популяції хворих на ОА, даний контингент вимагає на особливу увагу. Розвиток ОА у молоді має певні особливості, й, зазвичай, більш агресивний перебіг. Діагностика захворювання нерідко утруднена через високу альгезичну толерантність, характерну для молодих осіб. Крім того, нерідко відбувається нашарування артрозу на диспластичні зміни суглобів, що також маскує прояви ОА. Все це призводить до того, що велика частка молодих хворих на ОА не знає про свій діагноз.

Відсутність низки традиційних факторів ризику (вік, тривала професійна діяльність тощо) в середовищі молодих осіб з ОА обумовлює

пошук нових етіопатогенетичних ланок формування суглобових ушкоджень. Й дисертант звернув увагу на метаболічно-гормональні та генетичні аспекти дегенеративних артропатій.

Сьогодні зв'язок між ОА та метаболічними порушеннями не підлягає сумніву, а найпоширенішим таким порушенням є ожиріння. Останнє вражає усі верстви та вікові групи людської популяції, в тому числі й молодь. Адипоцити виявляють гормональну активність, продукуючи цілу низку біологічно-активних речовин (протеоглікани, колаген II типу), що стимулюють синтез компонентів позаклітинного матриксу, негативно впливають на стан хряща та субхондральної кістки, індукуючи артрит. Поряд з цим адипоцити секретують кістково-активні фактори (естроген, лептин і адипонектин). На особу увагу заслуговує мультипотентний адипокін – апелін, вміст та активність якого модулюється прозапальними інтерлейкінами. Вибір дисертантом саме апеліну в якості медіатора між ожирінням та ОА є інноваційним аспектом даного наукового дослідження.

Захворюваність на ОА має щільний зв'язок з генетичними факторами – індекс успадкування захворювання серед близнюків складає 0,39-0,65. Відомі сімейні випадки ОА – хвороба Келгрена, синдром Стіклера, які маніфестують саме в молодому віці. Не менш суттєву роль поліморфізм генів відіграє в формуванні раннього остеопорозу (ОП). Зниження мінеральної компактності кісткової тканини (МККТ) зазвичай є патологічним станом, асоційованим з віком. Проте, прояви ОП нерідко виявляються й у молодих осіб. Тобто, існують й інші, не залежні від віку етіопатогенетичні чинники ОП. 1125 генів було запропоновано в якості кандидатних при ОП. Більшість з них було відсіяно, меншість – продовжує активно досліджуватись. Й приємно відзначити, що дисертант визначав генетичну обумовленість ОП у молодих осіб з ОА, вивчаючи найбільш перспективні гени (VDR, LCT та FDPS) та їх поліморфізм.



Означена коморбідна патологія знижує якість життя, веде до повної або часткової втрати працездатності, збільшує потребу в ендопротезуванні суглобів. Отже, все вищенаведене свідчить на користь того, що дисертаційна робота Терешкіна К.І., яку присвячено удосконаленню діагностики та прогнозування перебігу ОА у осіб молодого віку з ожирінням на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня плазматичного адипокіну апеліну-13 у взаємозв'язку з поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS, є актуальною з науково-практичної точки зору.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (номер держреєстрації 0113U002270). Здобувач є співвиконавцем теми. Дисертант здійснював участь у відборі хворих для їхнього включення у дослідження, проводив клінічне обстеження пацієнтів, аналізував результати лабораторних та інструментальних досліджень, приймав участь у первинній обробці даних та написанні наукових публікацій. Здобувач особисто представляв основні положення дисертації на наукових форумах різних рівнів, забезпечив впровадження результатів роботи в практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

### **Ступінь обґрунтованості й достовірності положень**

#### **та висновків дисертаційної роботи**

Достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, які винесено на захист, обумовлена методологічно правильною побудовою дослідження, адекватною його меті і завданням,

достатнім за обсягом клінічним матеріалом, використанням сучасних інформативних методів обстеження та статистичного аналізу отриманих даних. Дослідженням охоплено 124 хворих на ОА, в тому числі 96 пацієнтів з ожирінням або надлишковою масою тіла. Чисельна контрольна група (96 практично здорових осіб) сприяла більшій вірогідності отриманих результатів. В роботі використано антропометричні, рентгенологічні, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імунобіохімічні методи дослідження, клініко-статистичне моделювання. Застосовані методики доповнювали одна іншу, дозволяли інтегрально оцінювати досліджувані показники. Отримані дані були узагальнені та проаналізовані, дисертант провів їх статистичну обробку. Статистичні методи, використані для цього, відповідали поставленим завданням та умовам дослідження. Висновки та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані та являють собою логічне завершення роботи.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На підставі визначення особливостей перебігу остеоартрозу у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням доведено більш виражену тяжкість перебігу захворювання з переважанням пацієнтів з II-ю та III-ю рентгенологічними стадіями захворювання з раннім формуванням остеопоротичних станів. Удосконалено ранню діагностику остеоартрозу в осіб молодого віку з підвищеною масою тіла або ожирінням на підставі вивчення динаміки адипокіну апеліну-13, вміст якого корелював з рентгенологічною стадією захворювання та порушенням функції суглобів. Також встановлено залежність рівню апеліну від наявності ожиріння у хворих на ОА, але не від його ступеню.

Доповнено наукові дані щодо можливого формування остеопенічних станів у хворих з коморбідністю ОА та ожиріння на підставі визначення генетичних аберацій генів рецепторів вітаміну D (VDR) та гену лактази (LCT). Показано, що при поєднанні означених нозологічних форм



складаються умови до формування остеопенії або ОП, що потребує ранньої діагностики зазначеного ускладнення. Отримано дані, що підтверджують гіпотезу про те, що формування ОА у осіб молодого віку із ожирінням відбувається на тлі генетичних аберацій. Визначено діагностичне та прогностичне значення поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS в перебізі ОА, ускладненого остеопенічним синдромом у осіб молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Обґрунтовано, розроблено та верифіковано алгоритм прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії, ОП) в осіб молодого віку з ОА із урахуванням клінічних та генетичних факторів.

Визначення поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS у обстежених пацієнтів дозволяє підвищити якість прогнозування та ранню діагностику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, що може бути використано лікарями практичної ланки охорони здоров'я для розробки заходів індивідуальної профілактики та удосконалення комплексного лікування остеоартрозу в осіб молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Визначення рівню апеліну-13 у сироватці крові як маркера ушкодження хрящової тканини дозволяє лікарям-терапевтам, ревматологам та сімейним лікарям удосконалити клінічний моніторинг ранніх стадій ОА та використовувати ці дані у якості індикатора ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування активності деградації суглобового хряща.

Оцінка поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS у зв'язку з антропометричними показниками в осіб молодого віку з ОА на тлі ожиріння дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров'я прогнозувати перебіг цих захворювань, розширює можливості ранньої

діагностики остеопенічних станів та забезпечує пошук раціональних методів лікування.

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

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 166 сторінках машинописного тексту; складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних спостережень та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містять 261 посилання (48 кирилицею, 213 латиною) та додатків; роботу ілюстровано за допомогою 40 таблиць та 23 рисунків (57 окремих сторінок).

Вступ містить всі необхідні складові: обґрунтовано актуальність теми, чітко визначено мету і задачі дослідження, визначені об'єкт і предмет дослідження, аргументована наукова новизна отриманих результатів, їх практична значимість, приведено дані відносно апробації і результатів впровадження.

У розділі «Огляд літератури» дисертант демонструє вміння працювати з літературою, критично аналізувати наукові публікації, оцінювати досягнення інших дослідників з даного питання. На основі аналізу літератури автор визначає недостатньо вивчені та дискусійні питання, які формують наукову гіпотезу його дослідження.

Другий розділ присвячений характеристиці матеріалів та методів дослідження, що дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота виконана на сучасному методичному рівні.

В третьому розділі дисертації представлено клінічну характеристику обстежених хворих з урахуванням ураження окремих суглобів, тривалості захворювання, його тяжкості, віка маніфестації, розподілом пацієнтів за рентгенологічними стадіями, частотою порушень МККТ (остеопенії, ОП), розподілом за індексом Кетле тощо. Пацієнти були розподілені на 3 групи:



основну, контрольну та групу співставлення аналогічної вікової та статевій категорії, що дало змогу порівнювати отримані результати.

В четвертому розділі роботи було вивчено особливості перебігу ОА в стратифікованих клінічних групах залежно від різних варіантів поліморфізму генів. В результаті порівняльного аналізу частоти генотипів дисертант встановив, що групи порівняння значимо відрізнялися частотою поліморфних варіантів за генами LCT та VDR, тоді як за поліморфними варіантами гену FDPS розбіжностей не було, за виключенням дещо більшої частоти варіанту генотипу AA в контрольній групі. Тому більш детальна увага дисертанта була зосереджена на визначенні ролі поліморфізму генів VDR та LCT.

П'ятий розділ роботи присвячений дослідженню плазматичного вмісту адипоцитокіну апеліну-13 у хворих на ОА на тлі ожиріння з різними варіантами поліморфізму генів лактази та рецепторів вітаміну D. Проаналізовано зв'язок між коливанням показників даного адипокіну та поліморфізмом генів VDR та LCT. Виявлено, що серед пацієнтів з генотипом BB за геном VDR у  $\frac{3}{4}$  випадків мають місце порушення. Констатовано, що цей варіант генотипу є найбільш прогностично негативним щодо формування ОП у хворих на ОА. Зроблено висновок, що зростання рівня плазматичного апеліну у хворих на ОА без порушень МККТ можна використовувати у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА. Таким чином, доведено вплив поліморфізму гена рецептора вітаміна D на рівні плазматичного апеліну, а також на частоту та характер порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ОА: прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний варіант BB, за наявності якого у хворих на ОА формування поєднаних остеопенії та ОП асоціюється зі зниженням рівня плазматичного апеліну. Доведено вплив поліморфізму гену LCT на вміст плазматичного апеліну, а також на частоту та характер порушень МККТ у хворих на ОА:

прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний СС варіант, за наявності якого у хворих на ОА формування остеопенічних станів асоціюється зі зниженням рівня плазматичного апеліну. Виявлено, що і серед гетерозиготних, і гомозиготних за алелю СС пацієнтів з поєднаним перебігом ОА та ОП вміст плазматичного апеліну більш низький, ніж в групі хворих на ОА без порушення МККТ. Поряд з цим, у хворих на ОА, які мали генотипи СС та СТ, рівень плазматичного апеліну був вищий, ніж у пацієнтів з генотипом ТТ.

Також за результатами обстеження, пацієнтам основної групи, у яких була одночасно визначена наявність патологічних варіантів поліморфізму генів рецептора вітаміну D (BB) та лактази (CC), було проведено визначення рівню плазматичного вмісту адипоцитокіну апеліну-13. Проведене співставлення вмісту адипокіну з урахуванням виразності деградації суглобового хряща при різних варіантах поліморфізму генів VDR та LCT виявило залежність його рівня від рентгенологічної стадії ОА. При аналізі взаємозв'язку між показниками апеліну-13 та поліморфізмом генів VDR та LCT була встановлена залежність його коливань від генотипу гену і порушень СФСКТ. Констатовано наявність найбільш прогностично негативних генів щодо формування ОП у пацієнтів з ОА. Визначена можливість використання динаміки показника апеліну-13 у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА. Встановлені прогностично найбільш несприятливі варіанти алелів вивчаємих генів, за наявності яких у хворих на ОА відбувається формування остеопенічних станів, які водночас асоціюються зі зниженням рівня плазматичного апеліну. При несприятливому поєднанні (перехресному поліморфізмі) патологічних генів VDR та LCT у пацієнтів з ОА визначена залежність концентрації апеліну-13 від рентгенологічної стадії процесу та рівня альго-функціональної активності, тобто варіанти тяжкості перебігу ОА у молодих осіб можуть розглядатися як генетично обумовлені. Таким чином,



проведене дослідження дає змогу стверджувати, що адипоцитокін апелін-13 у хворих на ОА можна розглядати як маркер пошкодження хрящової тканини. Подальші дослідження допоможуть розглянути зміни плазматичного рівню апеліну-13 як показника ефективності лікування та прогнозування перебігу артропатій.

В шостому розділі дисертант обґрунтував прогностичне та диференційно-діагностичне значення клініко-генетичних факторів. На основі порівняльного клініко-інформаційного аналізу (застосовано однофакторний дисперсійний аналіз) частоти окремих клінічних та генетичних факторів серед хворих на ОА з та без порушень МККТ було визначено інформативні анамнестичні індикатори та прогностичну цінність поліморфних варіантів генотипу по генам рецептора вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезил-дифосфатсинтази (FDPS). На основі показників їх прогностичного значення складено табличний алгоритм, застосування якого можливе, як в умовах амбулаторно-поліклінічної допомоги, так і у разі залучення генетичних методів дослідження. Урахування клініко-анамнестичних особливостей хворих на ОА, а також рентгенологічної стадії захворювання у цих пацієнтів здатне забезпечувати необхідний рівень точності прогнозу розвитку порушень СФСКТ.

В розділі "Аналіз та узагальнення отриманих результатів" дисертант синтезує отримані дані і обґрунтовано доводить новизну результатів дослідження.

Висновки, що сформульовані в дисертації, обґрунтовані і достовірні, повністю відповідають меті і задачам дослідження, відображають новизну і практичну значимість. Практичні рекомендації направлені на покращення діагностики ОА у осіб молодого віку з ожирінням, профілактику остеопенічного синдрому.

**Повнота викладу матеріалів дисертації  
в опублікованих працях та авторефераті**

Результати роботи представлено на фахових наукових форумах (12 тез). Наявна необхідна кількість публікацій (7 статей у вітчизняних фахових виданнях за темою дисертації, 1 стаття – у іноземному журналі). Публікації повною мірою висвітлюють зміст дисертаційного дослідження. Автореферат відповідає змісту дисертації й повністю відображає її суть.

### **Зауваження**

1. В роботі мають місце окремі граматичні помилки та невдалі стилістичні конструкції, як то «практично здорові пацієнти» тощо.

2. До комплексу методів, що використовувались для діагностики ОП було б доцільно залучити анкетування пацієнтів за опитувальником FRAX.

3. Деякі сучасні та високоінформативні методи статистичного аналізу (наприклад, поліноміальний аналіз) , що використовувались в роботі не відображені в розділі «Матеріали і методи».

Вказані зауваження не змінюють в цілому позитивне враження від дисертаційної роботи та її високу оцінку.

У процесі рецензування виникли наступні **запитання**:

1. Ви встановили, що концентрація плазматичного апеліну-13 у хворих на ОА взаємопов'язана з рівнем альго-функціональних обмежень цих пацієнтів та достовірно збільшується при зростанні цих обмежень. Чи впливала протизапальна та знеболювальна терапія на вміст даного адипокіну?

2. В своїй роботі Ви використали вельми цікавий термін «синдром порушеного генного гомеостазу». Як часто у хворих на ОА та ОП на тлі ожиріння спостерігався патологічний перехрест двох та трьох досліджуваних Вами поліморфних генів? Як це впливало на перебіг ОП?

3. Яка кількість молодих хворих на ОА на тлі ожиріння мала ознаки синдрому недиференційованої сполучно-тканинної дисплазії?



### Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Терешкіна Костянтина Ігоровича «Прогностично-діагностичне значення апеліну-13 та поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS в розвитку ОА на тлі ожиріння у осіб молодого віку» є завершеною самостійною науковою працею, в якій подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто сучасне вирішення актуального наукового завдання у галузі внутрішніх хвороб, що дозволяє оптимізувати діагностику та прогнозування перебігу ОА в поєднанні з ожирінням у осіб молодого віку на підставі дослідження патогенетичної ролі адипоцитокіну апеліну-13, поліморфізму генів FDPS, LCT і VDR та структурно-функціонального стану кісткової тканини. Виконана робота актуальна та має медичну і соціальну спрямованість, бо одержані результати не тільки теоретично значущі, але й є підґрунтям для індивідуалізації діагностичних, профілактичних та прогностичних заходів у даних пацієнтів.

Таким чином, за актуальністю, методологічним і методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами та доповненнями), щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1  
Донецького національного медичного університету  
(м. Лиман), доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент НАМН України,  
заслужений діяч науки та техніки України

**О.В.СИНЯЧЕНКО**

