

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Шевела Екатерины Яковлевны на диссертационную работу Омельченко Виталия Олеговича на тему «Сердечно-сосудистые риски и полиморфизм генов маркеров воспаления при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) является заболеванием с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вносящими основной вклад в структуру смертности. При этом высокий риск развития ССЗ объясняется наличием не только традиционных факторов риска (пол, возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение и др.), но также и так называемых «нетрадиционных» факторов (включая генетические, РА-ассоциированные и др.). Кроме того, фармакотерапия РА может не только уменьшать риск ССЗ, снижая воспаление, но и оказывать неблагоприятное воздействие (в частности, глюкокортикоиды способствуют развитию дислипидемии и артериальной гипертензии). Об актуальности изучения ССЗ при ревматических заболеваниях свидетельствует постановление, принятое на заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии наук в феврале 2015 г., в котором подчеркивается теоретическая и практическая значимость роли иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и необходимость разработки специальных подходов к диагностике и лечению сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно, работа Омельченко Виталия Олеговича, посвященная изучению факторов высокого сердечно-сосудистого риска при РА с привлечением молекулярно-генетических маркеров, является, несомненно, актуальной. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Автором выполнен комплексный анализ клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических данных больных РА. Впервые проанализированы клинические особенности больных РА – жителей Новосибирской области, в результате чего показана высокая частота встречаемости традиционных и ассоциированных с РА факторов сердечно-сосудистого риска и продемонстрировано значимое влияние возраста и активности воспалительной реакции на эти параметры. Изучена встречаемость отдельных полиморфизмов генов маркеров воспаления при РА. Выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного варианта *CC* гена *IL1* в полиморфной позиции -31, гетерозигот *CT* гена *VEGF* в позиции +936. Для полиморфной позиции *IL10 A-1082G* обнаружены отличающиеся от литературных данных снижение частоты встречаемости варианта *AA* и увеличение встречаемости *GG*. Продemonстрировано влияние наличия мутаций в полиморфной позиции -1306 гена *MMP2* на концентрацию продукта в сыворотке. Впервые после коррекции на традиционные факторы риска выявлено влияние позитивности по ревматоидному фактору, наличия мутантного аллеля *A* в точке *TNFA C-863A* и более низких значений индекса массы тела на выявление атеросклеротического поражения каротидных артерий.

Достоверность и обоснованность результатов, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Исследования проведены в полном соответствии с поставленными целью и задачами диссертации. Полученные результаты обоснованы продуманным дизайном, достаточным фактическим материалом (объем выборки составил 257 человек), а также применением современных лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических методов диагностики. Автор анализирует результаты с использованием современных методов статистической обработки (программное обеспечение SPSS версии 20).

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, заслуживают доверия, поскольку результаты исследования обсуждены на научных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах. По результатам работы опубликованы 15 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, включая 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus. Положения, выносимые на защиту, базируются на полученных результатах. Выводы диссертации в полной мере отражают результаты исследований.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен аналитический обзор литературы, разработан дизайн исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Автор самостоятельно выполнял сбор материала, наполнение разработанной базы данных, статистическую обработку полученных результатов; подготавливал публикации и доклады по теме диссертационной работы.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа В.О. Омельченко является законченным научным трудом, написанным в классическом стиле. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (42 таблицы и 5 рисунков), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 156 литературных источников, включая работы 13 отечественных и 143 зарубежных исследователей.

Во введении автор обосновывает выбор темы, акцентируя внимание на вовлеченности сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при РА и обосновывая необходимость изучения факторов риска развития ССЗ у больных РА. Цель сформулирована четко. Четыре задачи адекватны поставленной цели и успешно решаются по мере выполнения работы. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Обзор литературы изложен на 26 страницах текста и посвящен анализу современных представлений о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА. Подробно освещены традиционные и ассоциированные с ревматоидным артритом факторы сердечно-сосудистого риска. Проанализированы известные факты о роли исследуемых полиморфизмов в фундаментальных процессах и их связи с патологией сердечно-сосудистой системы. Завершается глава описанием подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска. Включение в анализ литературы публикаций последних десяти лет (66% источников) позволяет достаточно полно осветить современное состояние проблемы и вникнуть в суть научной основы диссертации.

Вторая глава посвящена клиническому описанию больных и характеристике методов, использованных в диссертационной работе. Количество пациентов, рекрутированных в исследование, составляет 257 человек, включая 212 больных РА и 45 больных остеоартритом. Обращает на себя внимание использование широкого спектра статистических методов, что подтверждает высокую значимость полученных результатов и выводов.

Третья глава содержит основные результаты исследования. В ней подробно изучены традиционные и «нетрадиционные» факторы сердечно-сосудистого риска, их взаимосвязи между собой и ассоциации с изученными полиморфизмами. В качестве маркера высокого сердечно-сосудистого риска выбран объективный критерий - выявление атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Результатом явилось выделение статистически значимых факторов, ассоциированных с поражением сосудов – возраст, артериальная гипертензия, величина индекса массы тела, курение, позитивность по ревматоидному фактору, носительство мутантного аллеля *TNF -863A*.

В четвертой главе автор подвергает полученные результаты полноценному осмыслению и обсуждению с анализом итогов научной работы в сопоставлении с данными литературы.

Итоги работы подведены в разделе «Заключение». Выводы (5) вытекают из основных положений диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты могут быть применены для анализа сердечно-сосудистого риска у больных РА на этапе скрининга. После проверки на других группах маркер *TNF -863A* может быть использован для уточнения предрасположенности к развитию атеросклеротического поражения. В комплексе с аналогичными исследованиями, проведенными в других областях РФ, результаты данного исследования могут быть использованы для построения соответствующих рискометров для больных РА. Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе медицинских и биологических ВУЗов, а также в программах послевузовского образования (клиническая ординатура, аспирантура).

Достоинством работы Омельченко В.О. является получение результатов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение. Хочется также отметить глубокую научную проработку темы и качественное представление имеющихся в литературе данных, что позволяет получить полное представление о состоянии изучаемой научной проблемы.

Вместе с тем по оппонируемой работе имеется ряд замечаний и вопросов, которые хотелось бы обсудить в плане дискуссии и некоторых уточнений :

1. Чем обосновано использование в качестве группы сравнения пациентов с остеоартритами, а не условно здоровых доноров?

2. Чем обоснован выбор шкал — SCORE и фрамингемской шкалы — среди множества подобных?

3. Почему у носителей различных генотипов не было выявлено значимых различий в уровне TNF α , IL-1 β , IL-6, VEGF, MMP-9?

4. Поскольку противоревматическая терапия, как болезнь-модифицирующая, так и противовоспалительная, может оказывать негативное влияние на ССР, было бы целесообразно изучить иммуногенетические показатели в группах больных РА в зависимости от получаемой терапии.

5. Автор показал, что наличие внесуставных проявлений РА сопровождается увеличением толщины комплекса интима-медиа и 3-кратным возрастанием риска ССЗ. Представляется целесообразным проанализировать иммуногенетические параметры в этой группе больных.

Данные замечания и вопросы имеют непринципиальный характер (последние два носят характер пожеланий для дальнейшей работы) и не снижают общей положительной оценки работы. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Автореферат отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней, полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации.

Диссертационная работа Омельченко В.О. по своему содержанию полностью соответствует специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение

Диссертационная работа Омельченко Виталия Олеговича на тему «Сердечно-сосудистые риски и полиморфизм генов маркеров воспаления при ревматоидном артрите», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Пospelовой Татьяны Ивановны и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Коненкова Владимира Иосифовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований содержится решение актуальной задачи, имеющей важное научное и практическое значение для медицины – выделены факторы высокого сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите на основе комплексного анализа клинко-иммунологических признаков.

Квалификационная работа Омельченко В.О. по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а ее автор Омельченко Виталий Олегович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной
иммунотерапии Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
доктор медицинских наук
(по специальности 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология)
Шевела Екатерина Яковлевна



Шевела Е.Я.

Почтовый адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14
Телефон: +7 (913) 918-76-58; 8 (383) 228-21-01
Адрес электронной почты: shevelak@mail.ru

Подпись д.м.н. Шевела Екатерины Яковлевны ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь НИИФКИ
кандидат биологических наук

31 октября 2019 г.



Гаврилова Е.Д.