



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,  
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке  
и инновационной деятельности  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Северо-Западный  
государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

  
Н.В. Бакулина

« 19 » 09 2024 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Ахияровой Марины Эриковны на тему: «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

### Актуальность темы диссертационной работы

Гипермобильность суставов представляет собой гетерогенное состояние, которое может быть клиническим проявлением моногенных

(синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром Марфана и т.д.) и многофакторных форм дисплазии соединительной ткани. Как гипермобильность суставов, так и дисплазия соединительной ткани обусловлены дефектами в генах, участвующих в гомеостазе соединительной ткани. Тем не менее, гипермобильность суставов может выступать как асимптомное состояние, ассоциирующееся с хроническим болевым синдромом в позвоночнике и суставах и осложнениями, такими как ранний остеоартрит, остеопороз, вывихи различной локализации. Таким образом, является перспективной разработка новых подходов к фенотипированию и классификации гипермобильности суставов на основе клинических и генетических предикторов.

**Научная новизна исследования, полученных результатов,  
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в  
диссертации**

Впервые на когорте молодых лиц с гипермобильностью суставов проведена комплексная оценка состояния опорно-двигательного аппарата, а именно минеральной плотности костной ткани и композитного состава тела Total body («Все тело»), болевого синдрома в позвоночнике и суставах. В ходе проведенного обследования пациентов с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани и последующего кластерного анализа полученных данных впервые были выделены клинико-генетические фенотипы пациентов с гипермобильностью суставов.

На общей выборке молодых лиц проведена оценка пиковой костной массы. Доказано, что минеральная плотность костной ткани и композитный состав тела у пациентов с дисплазией соединительной ткани не отклоняются от нормальных референсных интервалов при одновременном

увеличении числа переломов позвонков у лиц с гипермобильностью суставов. Установлены ассоциации молекулярно-генетических предикторов гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, уровня минеральной плотности костной ткани и полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, таких как *ADAMTS5* (ген агреканызы-2), *VDR* (ген рецептора витамина Д), *BMP5* (ген костного морфогенетического белка 5 типа), *TNXB* (ген тенасцина В), *TRPM6* (ген магниевых каналов), *GDF5* (ген фактора роста/дифференциации 5), *LUM* (ген люмикана).

Разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022, заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

### **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

Результаты, полученные в ходе научного исследования, позволяют проанализировать возможный вклад в исследование гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани, развития патологии опорно-двигательного аппарата у молодых лиц. Данные о минеральной плотности костной ткани у молодых лиц ограничены, установленные пиковые значения костной массы могут служить ориентиром для определения ее нормального возрастного значения.

Результаты молекулярно-генетического исследования генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, могут быть использованы для оценки риска развития гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани и ассоциированных с ними состояний при создании диагностических панелей.



Внедрение разработанного способа прогнозирования риска развития плоскостопия является основой для профилактических мер по формированию плоскостопия у молодых лиц, что потенциально ассоциируется с уменьшением числа лиц с изменением осевого скелета, ассоциированного с формированием плоской стопы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в  
диссертации**

Достоверность полученных данных обеспечивается оптимальным объемом выборки, формированием групп исследования адекватным поставленным целям и задачам, применением современных методов статистической обработки данных. Результаты исследования доложены на конференции Европейского общества кальцинированных тканей (European Calcified Tissue Society, Хельсинки, Финляндия, 2022), на 87-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022), Национальном Конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2023), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023), II Международном Евроазиатском форуме врачей внутренней медицины (Уфа, 2023).

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 из которых входят в базу данных Scopus. Зарегистрирован 1 патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022, заявка № 2022112311 от 06.05.2022.

## Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация изложена на 148 листах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 9 рисунков. Указатель литературы содержит 245 источников, из которых 207 работ зарубежных авторов. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы.

В первой главе представлен комплексный анализ литературных данных о соединительной ткани в целом, а также об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани.

Глава «Материалы и методы» включает в себя описание основных этапов исследования, характеристики когорт, включенных в исследование, а также примененных клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и способов их обработки.

В главе «Результаты и обсуждение» представлены полученные данные, касающиеся клинических, инструментальных, молекулярно-генетических аспектов гипермобильности суставов, которые обсуждены с учетом актуальных данных научной литературы и результатов других исследователей.

Заключение четко и структурированно отражает основные полученные результаты исследований, представленные также в положениях, выносимых на защиту, и выводах.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные  
рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы**

Результаты исследования «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» внедрены в практическую деятельность терапевтического отделения Клиники БГМУ, г. Уфа, для улучшения оказания медицинской помощи пациентам с гипермобильностью суставов.

На основании анализа полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявлены ассоциации, которые могут использоваться для оценки риска развития гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани и ассоциированных состояний при создании диагностических панелей. Разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022, заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

Кластерный анализ может быть применен при разработке новых подходов к фенотипированию синдрома гипермобильности суставов.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по содержанию исследования нет.

Объем клинического материала является достаточным для формулирования выводов и научных положений. В диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности, которые не имеют принципиального значения и не влияют на положительную оценку работы.

В процессе изучения работы возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Включал ли протокол рентгеновской денситометрии, выполненной в представленном исследовании, исследование трабекулярного костного индекса (TBS)? Если нет, то следует ли в перспективе изучать указанный



индекс у лиц с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани?

2. Были ли сопоставимы изучаемые группы пациентов по традиционным факторам риска остеопоротических переломов? Какие дополнительные клинико-лабораторные показатели на индивидуальном уровне отражают повышение риска переломов у лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани, нормальным композитным составом тела и гипермобильностью суставов?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационное исследование Ахияровой Марины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» представляет собой законченный научно-квалификационный труд и содержит новое решение актуальной научной задачи – исследования влияния гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани на состояние опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста на основе комплексного анализа клинических данных и молекулярных предикторов. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Ахиярова Марина Эриковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества

медицинской помощи, с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №9 от «19» сентября 2024 года.

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, доктор медицинских наук, профессор

В.И. Мазуров

