

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования Ахияровой Каринны Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Соединительная ткань является одной из наиболее распространенных в организме человека, нарушение ее структуры и функций являются основой для развития заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА). Одной из характерных особенностей этой группы заболеваний является трудности диагностики на доклинической стадии, в связи с чем все более актуальными и значимым является выявление маркеров ранней диагностики и определение риска их развития.

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой невоспалительное состояние, характеризующееся повышенной амплитудой движений в суставах. ГМС, по литературным данным, ассоциирована с изменениями в структуре соединительной ткани, что изменяет эластичность хрящей и связок, однако на сегодняшний день нет единого понимания всего патогенеза данного состояния. Несмотря на отсутствие специфического генетического маркера, ГМС может проявляться в рамках моногенных вариантов дисплазии соединительной ткани (ДСТ), таких как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана и несовершенный остеогенез, или в контексте недифференцированной ДСТ. Оба состояния основаны на генетически детерминированных нарушениях в развитии соединительной ткани, которые формируются еще в эмбриональном периоде и продолжаются во взрослом возрасте. Гипермобильность может служить фоном для развития соматической патологии, особенно опорно-двигательного аппарата.

Целью диссертационного исследования является комплексное клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого

возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для оптимизации диагностики и классификации. Исследование направлено на изучение генетических и молекулярных основ ГМС, а также их влияния на клиническую картину и возможные терапевтические подходы. Понимание молекулярно-генетических механизмов, отвечающих за развитие ГМС, может привести к созданию новых инструментов для диагностики и таргетной терапии. Изучение ГМС и ее связи с ДСТ может способствовать лучшему пониманию патологии опорно-двигательного аппарата и разработке более эффективных методов лечения, и своевременной профилактике осложнений, ассоциированных с гипермобильностью суставов.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Ахияровой К.Э. основана на формировании корректной когорты лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов, четкой формулировке целей и задач, а также применением современных методов диагностики и современных методов статистического анализа полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что было проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном состоянии. ГМС ассоциировалась с полиморфными вариантами rs3734444 и rs1470527 *BMP5* и rs226794 *ADAMTS5*, а ДСТ с rs73611720 *GDF5*. Сочетанный вариант ГМС и ДСТ ассоциировался с rs11144134 *TRPM6*. Локус rs9978597 гена *ADAMTS5* был ассоциирован с ГМС и ДСТ отдельно, так и в сочетанном состоянии, на основании полученных результатов, Ахияровой К.Э. были разработан способ прогнозирования развития плоскостопия (патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022). Также был проведен анализ вклада ГМС и ДСТ в патологию опорно-двигательного аппарата.

Была доказана клиническая неоднородность среди обследуемых с ГМС, с целью фенотипирования впервые был применен метод машинного обучения – кластерный анализ.

Полученные результаты отличаются высокой научной новизной и уровнем достоверности, а также имеют потенциал для применения в повседневной клинической практике.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Достоверность данных, полученных в рамках исследования, обеспечивается не только оптимальным объемом выборки, но и адекватным формированием групп сравнения, а также использованием современных методов статистической обработки данных. Научный вклад данной работы заключается в проведении всестороннего анализа как клинических проявлений гипермобильности суставов, так и поиск молекулярно-генетических предикторов данного состояния.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы, аргументированы, достоверны. Выводы и практические рекомендации являются естественным следствием содержания работы. Основные аспекты исследования имеют научное и практическое значение. Точность и достоверность фактических материалов, представленных в диссертации, подтверждаются первичной документацией, включая протоколы исследований, историю болезни и амбулаторные карты.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Ахияровой К.Э., внедрены в клиническую практику Клиники БГМУ.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационное исследование Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» 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 Карина Эриковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18: Внутренние болезни.

Доцент кафедры
поликлинической и неотложной терапии
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(з. 1. 18. Внутренне
е болезни)
« 20 » сентябрь 2024 г.

Кобзева Наталия Дмитриевна

Подпись доктора медицинских наук
Н.Д. Кобзевой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



*Наталия Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Тел. +7(863) 250-42-00 «Ростовский государственный медицинский университет» e-mail: okt@rostgmu.ru, оф.сайт:www.rostgmu.ru.

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационного исследования Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Заболевания соединительной ткани представляют собой группу патологий, характеризующуюся высокой клинической вариабельностью. Соединительная ткань играет важную роль в поддержании целостности и функциональности организма, и заболевания этой ткани представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему. Наиболее широко в организме представлена группа скелетной соединительной ткани – кости, хрящи, плотная волокнистая оформленная соединительная ткань в структуре связок и сухожилий. Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой пример гетерогенности заболеваний соединительной ткани, а исследование молекулярного патогенеза, нозологической принадлежности и возможного вклада в патологию опорно-двигательного аппарата на сегодняшний день является актуальным.

Исследования, направленные на клинические и молекулярно-генетические аспекты заболеваний соединительной ткани, представляют значительную научную ценность. Они не только углубляют понимание этих патологий, но и имеют перспективы для практического здравоохранения, способствуя разработке новых методов диагностики и терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации подкрепляются надежными и воспроизводимыми данными. В рамках диссертации был проведён всесторонний анализ, включающий актуальные методические и аналитические средства, что подтверждает достоверность

полученных результатов.

Проведенное исследование соответствует этическим и методологическим нормам. Практические рекомендации, сформулированные на основе полученных результатов, находят применение при обследовании и лечении больных и внедрены в практику Клиники БГМУ.

Научно-практическое значение полученных результатов

Молекулярные методы исследования являются ключевым способом получения новых знаний о патогенезе заболеваний. Проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном состоянии среди 14 полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани (*ADAMTS5, VDR, BMP, TNXB, TRPM6, GDF5, LUM*).

Поскольку стандартные подходы к классификации ГМС и оценки взаимосвязи данного синдрома с дисплазией соединительной ткани и ассоциированными клиническими состояниями не позволяют сформировать окончательные диагностические критерии, была проведена разработка нового подхода к фенотипированию ГМС с применением метода машинного обучения – кластеризации.

Результаты диссертационного исследования предоставили новые научные данные относительно распространенности, клинической вариабельности и ассоциированных с ГМС и ДСТ состояниях. Обнаружены молекулярные маркеры, которые могут быть использованы для функциональных исследований с целью выявления новых метаболических и сигнальных путей в развитии ГМС и ДСТ.

В клиническую практику внедрены алгоритмы диагностики пациентов с ГМС. Полученные результаты внедрены на базе Клиники БГМУ.

Сведения о полноте публикаций

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК. Темы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы Ахияровой К.Э. «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц

молодого возраста с гипермобильностью суставов» и соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» 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 Карина Эриковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения Республики Татарстан, д.м.н. (3.1.18. Внутренние болезни)

«25 » 09 2024 г.

Фейсханова Люция Исхаковна

Подпись Фейсхановой Л.И.
удостоверяю.
Специалист по кадрам
Л.И. Фейсхановой,
25 » Сентябрь 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, телефон +7 (843) 236-06-52, электронная почта rector@kazangmu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.

Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Соединительная ткань играет важную роль в поддержании гомеостаза в организме человека, прежде всего это связано с особенностями метаболизма соединительной ткани, которая играет ключевую роль в поддержке структурных элементов органов и систем, включая суставы и кости. Заболевания соединительной ткани представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему.

Гипермобильность суставов (ГМС) часто ускользает из поля зрения практикующих врачей, хотя под маской ГМС могут скрываться моногенные формы, таких как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана. По данным литературы, у лиц с ГМС существует повышенный риск развития хронического болевого синдрома различной интенсивности в суставах, что может значительно ухудшать качество жизни.

ГМС также ассоциируется с ранними прогрессирующими дегенеративными изменениями в суставных хрящах, что в долгосрочной перспективе может привести к остеоартриту, а нарушенный метаболизм соединительной ткани нарушает физиологическое формирование и поддержание костной массы. Это создает высокий риск развития остеопенического синдрома и, в итоге, остеопороза. Таким образом, ранняя диагностика, своевременное лечение ГМС, и профилактика ассоциированных состояний являются актуальными на сегодняшний день.

Научно-практическое значение полученных результатов

Научное исследование Ахияровой К.Э. посвящено решению важной научной проблемы – комплексному клинико-генетическое исследованию опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани. Расширение знаний о клинических и генетических аспектах, влияющих на формирование ГМС и ДСТ, может способствовать к повышению качества диагностики и превентивному подходу к ассоциированным состояниям.

Полученные данные о минеральной плотности костной ткани у молодых лиц могут интерпретироваться как значения пика костной массы и могут стать референсом для определения возрастных норм и более точной оценки рисков заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности остеопении и раннего остеопороза.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационное исследование Ахияровой Карины 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 – комплексного клинико-генетического исследования опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для оптимизации диагностики и классификации. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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 Карина Эриковна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Профессор кафедры госпитальной терапии им. Академика П.Е. Лукомского Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент (3.1.20 Кардиология)

Кокорин Валентин Александрович

«18» сентября 2024 г.

Подпись Кокорина В.А. заверяю

Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Демина Ольга Михайловна



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6, тел. +7 (495) 434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационного исследования Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Патология соединительной ткани представляет собой гетерогенную группу заболеваний, клиническая картина и молекулярный патогенез которых может значительно варьировать. Одним из таких состояний является гипермобильность суставов (ГМС). ГМС представляет собой невоспалительное состояние, характеризующееся амплитудой активных или пассивных движений в различных группах суставов сверх среднестатистической нормы здоровых лиц.

На сегодняшний день нет единого понимания патогенеза этого состояния и его влияния на опорно-двигательный аппарат. Однако из литературных данных следует, что гипермобильность суставов ассоциируется с остеоартритом, ранним остеопорозом и хроническим болевым синдромом. ГМС также является гетерогенной с позиции молекулярного патогенеза, так как может являться фенотипическим признаком дисплазии соединительной ткани (ДСТ), клиническим маркером моногенных форм ДСТ (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез), а также быть единственным клиническим проявлением, не являясь частью системной патологии соединительной ткани.

Данное диссертационное исследование направлено на анализ вклада гипермобильности суставов в патологию опорно-двигательного аппарата и на поиск молекулярно-генетических предикторов формирования данного состояния с целью индивидуализации подходов к диагностике и лечению.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы Ахияровой Карины Эриковны подтверждается анализом оптимального объема выборки пациентов, которая включает 261 человек молодого возраста, из них у 154 были обнаружена гипермобильность суставов. Также были поставлены четкие задачи, которые соответствовали дизайну. Полученные биомедицинские данные анализировались с применением актуальных и валидированных статистических инструментов с целью оценки их достоверности.

Впервые в данной когорте был проведен комплексный анализ состояния опорно-двигательного аппарата. В частности, минеральная плотность костной ткани (МПК) методом рентгеновской денситометрии, композитный состав тела («Total body») и его влияние на МПК. Также проведен поиск молекулярно-генетических предикторов ГМС, ДСТ, низкой МПК среди полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани. На основе полученных молекулярно-генетических данных был разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

С целью фенотипирования ГМС с учетом гетерогенности клинических проявлений впервые был применен кластерный анализ данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне и соответствует признанным этическим нормам. Автор убедительно обосновывает научные тезисы, выносимые на защиту, которые ясно отражают основные концепции исследования. Результаты всесторонне проанализированы с использованием современных методов анализа биомедицинских данных. Выводы и практические рекомендации работы логично вытекают из полученных данных и полностью согласуются с поставленными целями и задачами исследования.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы, внесли принципиально новые знания о молекулярных механизмах патогенеза заболеваний соединительной ткани, в частности ГМС и ДСТ, которые имеют как фундаментальное, так и практико-ориентированное значение.

Анализ полиморфных вариантов генов, связанных с метаболизмом соединительной ткани, выявил ассоциации, которые могут быть использованы для оценки риска развития ГМС, ДСТ и связанных состояний при разработке диагностических панелей.

Данные о МПК у молодых людей ограничены. Установленные значения пиковой костной массы могут служить ориентиром для определения возрастной нормы. Информация о составе тела у молодых пациентов с переломами при минимальной травме открывает новые направления для исследования роли жировой ткани в метаболизме костей в молодом возрасте.

Результаты, полученные в рамках данного диссертационного исследования, были внедрены в клиническую практику Клиники БГМУ, также был разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 С1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» 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 Карина Эриковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", д.м.н., (14.01.22 Ревматология), профессор

Алексеева Людмила Ивановна

«23» сентября 2024 г.

Подпись Алексеевой Л.И. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", к.м.н.

Никитинская Оксана Анатольевна



ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А, телефон +7 (495) 109-29-10, электронная почта sokrat@irramn.ru