

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии»



Збор д.м.н., проф. Зборовская И.А.

«12» апреля 2016 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ДИССЕРТАЦИЮ ПАНИНОЙ С.Б. «РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ГОНАРТРОЗА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Структура и объем работы

Структура представленной диссертационной работы стандартна и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов исследования и их обсуждения (5 глав), заключения, выводов, списка литературы (303 источника). Иллюстративный материал включает 19 таблиц и 20 рисунков.

Обзор литературы, представленный в работе, достаточно полно освещает вопросы, касающиеся темы исследования. В обзоре рассмотрены: молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса, прооксиданты и антиоксиданты, патогенетические особенности развития гонартроза – артроза коленного сустава, синовиальное воспаление и цитокины, вовлеченные в патогенез артроза. Подробно рассмотрены полногеномные исследования и поиски ассоциаций, посвященные роли полиморфных локусов генов, в том числе генов матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, в предрасположенности к развитию артроза.

В главе «Материалы и методы исследования» все методики описаны достаточно подробно, что позволяет воспроизвести их. Работа проведена на

современном уровне с использованием генетико-биохимического подхода, применяемые методы адекватны поставленным задачам исследования. Автором были проведены как статистическая обработка экспериментальных данных, так и различные виды математического моделирования (множественная регрессия, корреляционный анализ, мультилокусное моделирование).

Полученные данные свидетельствуют о том, что для пациентов с первичным и посттравматическим гонартрозом характерно развитие окислительного стресса в крови и синовиальной жидкости, сдвиг редокс-статуса и нарушения баланса антиоксидантной системы в клетках крови, что сопровождается повышенным уровнем апоптоза лимфоцитов периферической крови. Следует отметить, что исследование показало увеличение содержания провоспалительного цитокина $IL-1\beta$ в крови и синовиальной жидкости, что может способствовать запуску катаболических процессов воспаления и дегградации хрящевой ткани. В результате регрессионного моделирования была показана связь между активностью антиоксидантных ферментов каталазы и глутатион-S-трансферазы, содержанием провоспалительного цитокина $TNF\alpha$ с полиморфными локусами соответствующих генов. Генетический скрининг позволил выявить полиморфные локусы-маркеры высокого риска развития посттравматического гонартроза, а именно локусы генов *NOS1* и *MMP12*, которые также входят в мультилокусные модели предикции риска артроза.

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время остеоартроз рассматривается как патология, при которой происходит нарушение процессов репарации и дегградации тканей сустава, прежде всего в хрящевой ткани, а также в субхондральной кости и окружающих сустав структур: капсулы сустава, связок, мышц. Среди ревматических заболеваний суставов артроз является наиболее распространенным, поражающим до 20-30% населения земного шара. По данным ВОЗ, в 10% случаев артроз является причиной инвалидности, вызывая снижение качества жизни больных и значительные финансовые затраты как со

стороны больного, так и общества в целом. К 70-летнему возрасту поражение коленных суставов выявляется приблизительно у 30-40% лиц. В патогенезе артроза важное место занимает дисбаланс антиоксидантной системы, который может являться, в том числе, следствием влияния провоспалительных цитокинов, например, интерлейкинов. Чаще всего больные обращаются к врачу уже на стадии имеющихся деструктивных изменений в суставах, и лечение в подобных случаях не достигает желаемого эффекта. Исходя из этого, изучение молекулярных механизмов развития данной патологии, а также диагностики артроза на ранних стадиях являются весьма актуальными проблемами современной биомедицины.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, для науки и практики

Автором были изучены особенности состояния антиоксидантной системы в крови и синовиальной жидкости при первичном и посттравматическом гонартрозе с последующим корреляционным анализом редокс-параметров плазмы, клеток крови и синовиальной жидкости и рентгенологической стадией гонартроза по шкале Kellgren/Lawrence. Удалось показать, что для первичного и посттравматического гонартроза характерно: нарушение баланса функционирования антиоксидантных ферментов в клетках крови, увеличение содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β , интенсификация апоптоза лимфоцитов периферической крови. Путем множественной регрессии были установлены взаимосвязи между активностью/содержанием антиоксидантных ферментов/цитокинов и некоторыми полиморфными локусами соответствующих генов (*CAT*, *GSTP1*, *TNFA*). Впервые обнаружено, что частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов *A-82GMMP-12*, *G-84AnNOS* в общих выборках, а также *-1607 1G/2GMMP-1* у женщин различаются между пациентами с посттравматическим гонартрозом и здоровых лиц. На основании полученных результатов были разработаны патентные заявки «Способ дифференциальной диагностики стадий гонартроза» (№2014153253),

учитывающий редокс-показатели плазмы и мононуклеарной фракции крови, «Способ прогнозирования предрасположенности к развитию посттравматического остеоартроза коленного сустава»(№2014153254), а также инновационный биомедицинский проект «АртротестК».

Все полученные результаты нашли отражение в заключительной гипотетической схеме, отражающей роль антиоксидантных, прооксидантных ферментов, провоспалительных цитокинов в патогенезе гонартроза. Таким образом, результаты, полученные Паниной С.Б., имеют научную значимость как с точки зрения расширения фундаментальных представлений о молекулярно-биохимических механизмах развития гонартроза, так и с точки зрения поиска значимых предиктивных маркеров прогрессирования и риска развития патологии. Результаты, представленные в работе, являются новыми, интересными, статистически достоверными, имеют важное значение для науки и практики.

Замечания по диссертации

В диссертации присутствуют мелкие неточности, опечатки и формулировки, однако, они не умаляют высокий уровень и значимость представленной к защите работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы при проведении научно-исследовательской работ, в учебном процессе, при чтении лекций по общему курсу «Биохимия» и спецкурсов по энзимологии, иммунологии, молекулярной биологии, биомедицине в Южном федеральном университете. На основании результатов работы разработаны способы, позволяющие проводить дифференциальную диагностику стадии гонартроза и оценивать степень риска развития посттравматического гонартроза, которые могут найти применение в медицинских, спортивных и валеологических центрах.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и адекватно отражает ее содержание. По теме диссертации опубликовано 30 работ, из которых 11 работ в изданиях, рекомендованных ВАК (среди них в БД Scopus– 3 статьи, в БД Webofscience - 3). Результаты, полученные в работе, были представлены на Международных и Всероссийских конференциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Паниной С.Б. имеет все необходимые элементы, позволяющие считать ее отвечающей требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатской диссертации. Мы считаем, что актуальность представленной работы, научная новизна и широкие возможности практического применения позволяют отнести ее к числу исследований высокого научного уровня.

По уровню выполнения и представленности в научных публикациях обсуждаемая диссертация заслуживает положительной оценки, а ее автор Панина С.Б. – присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Диссертация рассмотрена на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» «12» апреля 2016 г. (протокол № 2).

Заведующий клинко-иммунологической лабораторией ФГБНУ «НИИ КиЭР,
д.м.н., профессор

Российская Федерация, 400138, г. Волгоград

ул. им. Землячки, д. 76

Телефон: (8442) 78-90-98

Факс: (8442) 54-32-01

e-mail: pebma@pebma.ru

И.П. Гонтарь



*Согласно И.П. Гонтарю утверждено
руководителем ОК*
Проф. О.В. Висоцкая