

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Мазниоглова Алексея Витальевича на тему «Патогенез,
прогнозирование и коррекция метаболических и иммунных нарушений
у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая
физиология**

Актуальность темы. В настоящее время наряду с ростом частоты гонартроза у населения растет и заболеваемость сахарным диабетом. Гипергликемия, свойственная сахарному диабету второго типа, ведет за счет гликозилирования к трансформации белков и образованию соответствующих аутоантител, которые в свою очередь, запускают новый каскад иммуновоспалительных реакций (Асфандиярова Н.С., 2020; Красивина И.Г. и соавт., 2017; Kerkhof H.J.M., 2012). Избыток глюкозы также вызывает снижение экспрессии м-РНК транспортёра глюкозы, усиление липолиза и активацию стрессовых гормонов, что приводит к дальнейшему усилению инсулинорезистентности (Дедов И.И. и соавт., 2016). Сама гипергликемия увеличивает производство провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18). Выделяемые провоспалительные цитокины способствуют еще большему нарушению обменных процессов в хрящевой ткани.

Уточнение патогенеза гонартроза, сочетанного с сахарным диабетом второго типа, оценка тяжести гонартроза и прогнозирование функциональной недостаточности коленных суставов в зависимости от нарушений отдельных видов обмена веществ и уровня цитокинов в крови представляют собой важную и недостаточно разработанную в научном плане медико-социальную проблему, от решения которой, в частности зависит совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам.

Рецензируемая диссертационная работа А.В. Мазниоглова посвящена проблеме важной, как с фундаментальной, так и с практической точки зрения – теоретическому обоснованию общих закономерностей нарушения метаболизма углеводов, жиров, белков у больных с разной степенью гонартроза и усовершенствованию методов их прогнозирования. В связи с чем она является актуальным и практически важным исследованием современной патологической физиологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также достоверность полученных результатов. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы Республиканского травматологического центра МЗ ДНР. Соискатель являлся соисполнителем темы НИР: «Хирургическое лечение открытых боевых

повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе». Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных патофизиологических, биохимических и статистических исследовательских приемов. Достоверность полученных результатов и выводов определяется большим объемом фактического материала, возможностью воспроизведения полученных результатов и обоснования применения адекватных статистических методов.

Работа А.В. Мазниглова построена по традиционной схеме, написана на русском языке на 134 страницах текста, состоит из введения, 2 разделов (обзора литературы, материалов и методов, 3-х разделов собственных исследований), анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 206 источников (122 отечественных и 84 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 18 рисунками и содержит 11 таблиц.

Введение написано в соответствии с современными требованиями ВАК ДНР. В нем освещается современное состояние проблемы, мотивируется актуальность темы, отражается связь диссертационной работы с научными программами РТЦ МЗ ДНР, формулируется цель и задачи исследования. Во введении также рассматриваются исследовательские приемы, обосновывается научная новизна и практическое значение полученных результатов, определяется личный вклад автора, приводятся сведения об апробации результатов и количественные данные об объеме и структуре публикаций по теме диссертации.

В обзоре литературы автор проанализировал достаточное количество источников литературы, посвященных избранной проблеме. Приводятся данные о распространенности гонартроза сочетанным с сахарным диабетом второго типа, приведены существующие методы прогноза и лечения данного заболевания. На основании критического анализа литературных источников автор определил недостаточно изученные аспекты научной медицинской задачи, которые были положены в основу цели и задач данного исследования.

Данные собственных исследований представлены в 3-х разделах. В разделе III нашло отражение описание особенности метаболических и иммунологических нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Автор показал, что у таких больных резко возрастает концентрация ИЛ-1 β в 2.8 раза, ИЛ-6 – на 45,7%, ИЛ-8 – в 2.1 раза и ФНО- α – на 23,7%. Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также возрастает в 3.3 (и в 2.1 раза). В разделе IV автор представил оценку тяжести гонартроза и дана разработка метода прогнозирования функциональной недостаточности суставов у больных гонартрозом и сахарным диабетом.

Выводы диссертации целиком отражают полученные результаты, достоверны, поскольку базируются на большом фактическом материале, обработаны с помощью адекватных статистических методов.

Новизна исследования и полученных результатов. Проведенные исследования освещают в патогенезе гонартроза, сахарного диабета 2 типа, и сочетанной патологии новые стороны нарушений метаболизма углеводов, жиров, белков, соединительной и костной ткани, развивающегося окислительного стресса, а также нарушений на уровне звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа. Показано, что наиболее тяжелые нарушения в разных видах обмена и иммунной системе наблюдаются у пациентов с гонартрозом III степени тяжести и сахарным диабетом второго типа. Они служат основанием для назначения этим пациентам иммунокорректирующей терапии. Выявленный у больных гиповитаминоз ДЗ требует устранения. Разработанные биохимические и иммунологические критерии тяжести гонартроза и состояния больных существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Уточнена иммунологическая и метаболическая активность иммуномодулятора глутоксима у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Подтверждено, что в его иммунологическом механизме действия лежит активация Т-лимфоцитов и макрофагов, снижение числа В-лимфоцитов, угнетение продукции аутоантител и цитокинов. Эти эффекты снижают выраженность воспалительных процессов в организме, в том числе в тканях поджелудочной железы и коленных суставов, и величину гипергликемии. Показано, что глутоксим устраняет дисбаланс белковых фракций, снижает концентрацию гликопротеинов, гаптоглобина, С-реактивного белка (СРБ), хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Впервые выявлен у препарата выраженный антиоксидантный эффект, заключающийся в снижении нарушений перекисного окисления липидов и в устранении дисбаланса между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования.

В работе уточнен патогенез гонартроза, в частности, показано, что гипергликемия, характерная для сахарного диабета второго типа, ее некомпенсированный характер, усугубляет воспалительный процесс в суставах. При этом в сыворотке крови увеличивается дисбаланс белковых фракций в сторону роста глобулинов, растет концентрация белков острой фазы – гликопротеидов, гаптоглобина, С-реактивного белка, увеличивается количество продуктов распада хрящевой и костной ткани – хондроитинсульфатов и β -CrossLaps. Ведущим звеном патогенеза гонартроза 3 степени тяжести и сахарного диабета второго типа является гиперцитокинемия, отрицательным образом влияющая на функцию коленных суставов и ткань поджелудочной железы. Расстройства углеводного, жирового, белкового обмена, нарушения, обусловленные окислительным стрессом и патологией в иммунной системе, способствуют формированию вторичных тканевых повреждений и инфекционных

осложнений. Все изученные биохимические и иммунологические показатели отражают тяжесть течения гонартроза, сахарного диабета второго типа и сочетанной патологии. Они у пациентов могут служить соответствующими критериями тяжести течения и эффективности терапии. Для практики имеют значение разработанные критерии тяжести гонартроза и состояния больных, которые существенно дополняют и улучшают диагностику функциональных нарушений коленных суставов. Результаты оценки эффективности глутоксима у больных ГА III степени тяжести и СД2 дают возможность использовать этот препарат в комплексной терапии больных.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Материалы диссертации достаточно широко представлены на научно-практических конференциях и конгрессах. По теме диссертации А.В. Мазниоглов опубликовал 11 статей в научных профессиональных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР и 4 в других изданиях. Содержание опубликованных работ в полной мере освещает основные результаты проведенных соискателем исследований по теме диссертации, их актуальность и значение для практической медицины. Текст диссертации и автореферата написан литературным языком, изложен грамотно и логично. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, а достоверность положений не вызывает сомнений.

Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации. Диссертация Мазниоглова А.В. и автореферат оформлены соответственно основным требованиям ВАК ДНР. Содержание автореферата идентично основному тексту диссертационной работы.

Замечания и пожелания к диссертации и автореферату относительно их содержания и оформления.

Положительно оценивая диссертационную работу, следует отметить ряд вопросов и пожеланий:

1. В чем принципиальные особенности патогенеза гонартроза у больных сахарным диабетом второго типа?
2. Выявленный у больных гиповитаминоз витамина Д имеет ли системный характер и какие пути его устранения?

Завершенность диссертации в целом и ее соответствие установленным требованиям. А.В. Мазниогловым проведена огромная, интересная и важная как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте работа. Работа имеет завершенный характер. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенеза, прогнозирования и коррекции метаболических и иммунных нарушений у больных гонартрозом и сахарным диабетом второго типа. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

