

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Шестерни Павла Анатольевича на диссертационную работу
Зоркальцевой Светланы Валерьевны «Факторы риска остеопороза у женщин,
проживающих в Забайкальском крае, с учетом полиморфизма некоторых
генов метаболизма костной ткани (VDR, COL1A1, LCT) и этнических
особенностей», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Медико-социальная проблема остеопороза (ОП) и, особенно, остеопоротических переломов хорошо известна. С увеличением продолжительности жизни населения и прогрессирующей урбанизацией в экономически развитых странах в ближайшей перспективе ОП будет оставаться одной из наиболее актуальных проблем, выходящей далеко за рамки отрасли здравоохранения. Преждевременная смертность и инвалидизация лиц с остеопоротическими переломами, а также хронический болевой синдром и снижение качества жизни, являются огромным социально-экономическим бременем для государства в целом.

В настоящее время имеются данные об этнических особенностях течения ОП у азиатов. Однако, своего рода, «белым пятном» на карте является этно-территориальные бурятские народности. Несмотря на достаточно хорошую изученность факторов риска ОП в целом, вопросы, связанные с этническими особенностями, далеки от разрешения. Учитывая многонациональный состав населения Российской Федерации, изучение этих аспектов является необходимым и обладает несомненной научной новизной.

Научный поиск генетических детерминант ОП является актуальной задачей. Общепризнанная роль наследственности в полиэтиологии ОП пока не может быть реализована на практике. Низкая репликативность результатов исследований и не высокая предикторная значимость диктует необходимость дальнейшего детального анализа, в том числе в различных

этнических группах. Выбор в рамках работы Зоркальцевой С.В. однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов метаболизма костной ткани (VDR – гена рецептора витамина D, COL1A1 – гена альфа-цепи коллагена I типа, LCT – гена лактазы) закономерно отражает выдвинутую автором научную гипотезу. Предикторная роль выбранных молекулярно-генетических маркеров требует проверки, в том числе, с учетом этнической принадлежности.

Таким образом, диссертация Зоркальцевой Светланы Валерьевны, посвященная комплексному исследованию клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических аспектов ОП является актуальной и значимой для практической медицины.

Научная новизна

В диссертационном исследовании Зоркальцевой С.В. впервые проведено комплексное клиническое, инструментальное, биохимическое и молекулярно-генетическое обследование женщин с постменопаузальным ОП русской и бурятской этнических групп. Установлено, что у русских женщин по сравнению с женщинами-бурятками был повышен риск перелома проксимального отдела бедренной кости, а в структуре низкоэнергетических переломов чаще встречались переломы шейки бедра. Автором выявлена ассоциация между десятилетним риском возникновения низкоэнергетических переломов и факторами риска, которые не включены инструмент FRAX.

Автором детально изучена ассоциация полиморфизма гена лактазы LCT -13910 с развитием ОП и впервые показана его прогностическое значение в развитии низкоэнергетических переломов у русских женщин. Впервые показана ассоциация полиморфизмов гена рецептора витамина D VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A с развитием остеопороза у представительниц разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края.

Автором впервые установлена прогностическая роль для пиридинолина сыворотки крови и С-концевого телопептида коллагена I типа в развитии малотравматичных переломов среди женщин изучаемых этнических групп.

Теоретическая и практическая значимость

В исследовании раскрыты клинические и мультифакториальные особенности постменопаузального ОП у женщин русской и бурятской этнических групп на территории Забайкальского края.

Полученные в диссертационном исследовании данные обосновывают проведение молекулярно-генетического картирования и биохимического исследования у женщин старше 50 лет с целью выделения групп повышенного риска развития низкоэнергетических переломов, что позволит вовремя осуществить профилактику данного осложнения. Определены дополнительные биохимические и молекулярно-генетические предикторы низкоэнергетических переломов.

Результаты диссертации внедрены в практическое здравоохранение в лечебных отделения ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина города Читы» и учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования, их достоверность подтверждается корректной формулировкой целей и задач исследования, аргументированностью положений и выводов, которые логично вытекают из результатов исследования и отражают поставленные автором задачи. Проведен анализ достаточного количества клинического материала для получения достоверных результатов. В работе применялись современные и информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования с последующей тщательной с последующей тщательной статистической обработкой полученного материала.

Основные результаты и положения диссертации широко обсуждены профессиональным сообществом на различных научных форумах. Всего по результатам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) и имеющих категорию К2.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Зоркальцевой С.В. выполнена в классическом варианте, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списков сокращений и использованной литературы. Общий объем диссертации содержит 132 страницы, 15 таблиц и 5 рисунков.

Введение включает актуальность и степень разработанности выбранной темы исследования. Цель и задачи диссертации логично сформулированы на основании выдвинутой научной гипотезы. Дизайн исследования спроектирован в точном соответствии с поставленной целью. В положениях, выносимых на защиту, и выводах отражены ключевые результаты исследования.

Литературный обзор представлен полно с охватом современных аспектов проблематики. Всего автором использовано 247 источников (в том числе 79 отечественных и 168 зарубежных), из которых за последние пять лет (2019-2024) опубликованы 36 (45%) отечественных и 78 (46%) зарубежных источников. Обзор выстроен логично, включает пять подглав. В каждом разделе автором приводится критический анализ имеющихся данных с актуализацией нерешенных вопросов. В завершении литературного обзора автор четко определяет обоснование для проведения настоящего исследования и поставленной в нем цели.

В главе материалы и методы исследования подробно представлены описания применяемых методов, дизайн исследования, клинико-демографическая характеристика групп, критерии включения и исключения. Дизайн одномоментного поперечного исследования представлен графически, сконструирован в полном соответствии с поставленной целью и задачами работы, одобрен локальным этическим комитетом. Автором корректно определены критерии включения/исключения, позволяющие сформировать группы пациентов с первичным постменопаузальным ОП. Крайне важным условием для

проведения ассоциативного анализа выбранных молекулярно-генетических предикторов является однородность исследуемых групп. Автором использованы строгие критерии этнической принадлежности, исключавшие наличие пробандов метисов. Объем выборки достаточен для решения поставленных в работе задач (121 пациент с ОП – 67 русские, 54 буряты; 145 пациентов в группе контроля – 72 русские, 73 буряты). В работе применены современные лабораторные и инструментальные методы исследования, полностью соответствующие и лишь дополняющие текущие клинические рекомендации. При статистической обработке данных корректно использован широкий спектр современных статистических методов. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием отечественных реагентов и наборов праймеров (НПФ Литех и ДНК-технология) соответствии с протоколом производителя. При описании исходной характеристики групп упущена информация, которая, вне всяких сомнений, имеется и в дальнейшем использовалась в расчетах и выводах.

Глава собственных исследований содержит подробное описание полученных автором результатов. Детально проанализированы клинические проявления и факторы риска ОП у представительниц русской и бурятской этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края. Представленные клинические примеры прекрасно дополняют изложенные результаты. На основании всестороннего изучения состояния минеральной плотности костной ткани, анализ традиционных факторов риска, биохимических маркеров резорбции костной ткани (С-концевой телопептид коллагена I типа и пиридинолин), молекулярно-генетических маркеров автором выделены ключевые особенности течения первичного постменопаузального ОП в русской и бурятской этнических группах.

Обсуждение полученных результатов приводится в завершающей главе в виде критического анализа собственных данных и сопоставление с результатами проведенных ранее исследований.

Выводы полностью отражают суть диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации носят прикладной характер и касаются методов обследования у пациентов с остеопорозом и своевременной диагностики высокого риска переломов.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Требуют уточнения следующие вопросы:

1. В опубликованных Батудаевой Т.И. с соавт. работах (2015-2019 гг.) описывается более тяжелое течение ОП у бурятов в сравнении с русским населением. Необходимо сопоставить результаты представленной диссертационной работы с полученными ранее данными и возможные причины имеющихся различий.
2. Обращает внимание наличие избыточной массы тела и ожирения у подавляющего большинства включенных в исследование женщин (таблица 1): среди женщин с ОП медиана ИМТ 33.7 [28.6; 35.1], в контрольной группе - 33,9 [28.8; 35.6]. При этом в выводе 2 неблагоприятная ассоциация ОП у русских женщин выявлена с «дефицитом массы тела» (по классификации ВОЗ ИМТ менее 18.5), что является известным фактором риска ОП; а в выводе 3 негативным предиктором переломов у женщин бурятской национальности является ИМТ менее 20 кг/м². Необходимо уточнить исходную характеристику групп с указанием абсолютного количества и доли пациентов, имевших дефицит массы тела, нормальную, избыточную массу тела и I, II степени ожирения (критерий исключения ИМТ ≥ 40).
3. В исследуемой и контрольной группах 77-78% женщин имели гипертоническую болезнь, 63-64% - ишемическую болезнь сердца. Хорошо известно, что в лечении этих заболеваний используются лекарственные препараты, обладающие как протективным, так и негативным влиянием в состоянии костной ткани. Необходимо провести сравнительный анализ лекарственной терапии, которую получали пациенты в обеих группах.

Заключение

Диссертационное исследование Зоркальцевой Светланы Валерьевны на тему: «Факторы риска остеопороза у женщин, проживающих в Забайкальском крае, с учетом полиморфизма некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR, COL1A1, LCT) и этнических особенностей», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне с применением комплекса современных методов исследования, в которой содержится решение научной задачи по установлению предикторов развития низкоэнергетических переломов. Полученные автором репрезентативные материалы позволили сформулировать положения, которые в совокупности можно квалифицировать как научное достижение, имеющее теоретическое и практическое значение для науки и клинической медицины.

Диссертационная работа Зоркальцевой Светланы Валерьевны на тему: «Факторы риска остеопороза у женщин, проживающих в Забайкальском крае, с учетом полиморфизма некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR, COL1A1, LCT) и этнических особенностей», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), а именно: п.1. «изучение распространённости этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезней почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2. «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования», п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Диссертация Зоркальцевой Светланы Валерьевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842

(ред. от 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

«31» октября 2024 года

Проректор по научной работе,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с
курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Шестерня Павел Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шестерни Павла
Анатольевича заверяю

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ермичева Елена Валерьевна

Российская Федерация,
660022, Красноярский край,
г. Красноярск, улица Партизана Железняка, дом 1
Телефон: +7 (391) 220-06-28 ; +7(902) 940-76-16
Адрес электронной почты: sci-prorector@krasgmu.ru