

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Остеопороз представляет собой прогрессирующее системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники, что приводит к снижению прочности костей и повышению риска переломов. Постменопаузальный остеопороз является наиболее распространенной формой заболевания, составляя до 80% среди всех случаев заболевания. Поэтому именно с этим видом остеопороза связывают значительные медико-социальные и экономические потери системы здравоохранения и общества в целом. Актуальность представленного диссертационного исследования определена тем, что оно посвящено решению одной из важных проблем клинической медицины – поиску новых предикторов остеопороза у женщин в постменопаузе.

Развитие остеопороза обусловлено воздействием множества патогенетических механизмов, среди которых важное значение имеют гормональные, генетические, средовые, возрастные, иммунологические и другие факторы.

Научный и практический интерес представляет изучение факторов риска и клинических особенностей остеопороза, а также влияние молекулярно-генетических полиморфизмов у представительниц разных этнических групп, проживающих на одной территории.

Таким образом, диссертационное исследование Зоркальцевой С.В., предусматривающее изучение клинических, генетических и лабораторных особенностей постменопаузального остеопороза у женщин русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края, представляет собой несомненный интерес для науки и клинической практики.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна положений и выводов диссертации Зоркальцевой С.В. определяется установлением новых предикторов остеопороза и

остеопоротических переломов на основании молекулярно-генетического картирования и лабораторного исследования.

Впервые проведена оценка генетических особенностей у женщин с постменопаузальным остеопорозом, уроженок Забайкальского края, установлено то, что больные остеопорозом чаще являются носителями гомозиготного генотипа ТТ гена лактазы LCT -13910 С>Т генотипов GA+AA полиморфизма VDR - BsmI гена рецептора витамина D. Кроме того, у генотипов GG полиморфизма VDR - BsmI и генотипа CC гена LCT -13910 С>Т было отмечено снижение риска развития заболевания.

Впервые установлены независимые предикторы малотравматичных переломов: у женщин русской популяции это носительство генотипа генотипа ТТ гена лактазы -13910 Т>С и повышение в сыворотке крови С-концевого телопептида коллагена I типа; у женщин бурятской популяции это повышение в сыворотке крови пиридинолина и С-концевого телопептида коллагена I типа.

Достаточный объем выборки пациентов, цель, задачи, научные положения и дизайн исследования, применение лабораторных и инструментальных методов обследования, использование современных методов статистического анализа обеспечили достоверность полученных результатов и обоснованность сформулированных выводов. Положения и выводы диссертации соответствуют поставленным цели и задачам. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием достаточного объема клинического материала. Автором опубликовано 13 научных трудов, из которых 3 статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 4 работы в зарубежных журналах.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными выводами, могут быть рекомендованы к внедрению в лечебных учреждениях терапевтического профиля, а также в учебный процесс медицинских ВУЗов.

Автореферат диссертации выполнен в традиционном стиле, отражает основные результаты исследования

Заключение

Диссертация 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 научно-квалификационной работой, которая содержит решение серьезной научной задачи и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней» (Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции от 11.09.2021), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Зоркальцева С.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Белова Ксения Юрьевна

«19» ноября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Беловой Ксении Юрьевны. заверяю:

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Родина Елена Сергеевна



«19» ноября 2024 г.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, улица
Революционная, дом 5

Телефон: +7 (4852) 72-62-82

Электронная почта: kadry@ysmu.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Зоновой Елена Владимировны на автореферат диссертации, 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» представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Скрытое развитие и течение остеопороза нередко приводит к поздней диагностике патологии уже на этапе возникновения переломов при минимальной травме или без таковой. Пациенты с остеопоротическими переломами свыше полугода вынуждены находиться на листе нетрудоспособности, кроме того, у них значительно страдает качество повседневной жизни и самообслуживание. Для системы здравоохранения Российской Федерации и страны в целом данное заболевание представляет большую медицинскую, социальную, экономическую проблему. В настоящее время наблюдается мировая тенденция к увеличению заболеваемости этой патологией, женщины страдают примерно в 4 раза чаще мужчин, что связано с гормональными перестройками в организме после наступления менопаузы.

Согласно проведенным мировым исследованиям у людей разных популяций отмечается особая подверженность к многофакторным заболеваниям, таким как сердечно-сосудистая патология, гестоз, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет I типа и другие. Диссертационное исследование 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» посвящено изучению клинических особенностей первичного остеопороза среди женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края, и разработке критериев прогнозирования остеопоротических переломов, что представляет большую научную и практическую ценность для терапии и медицины в целом.

Соискателем выполнено комплексное исследование генетических факторов риска развития заболевания, в том числе остеопоротических переломов, клинико-лабораторных особенностей в зависимости от этнической и половой принадлежности пациентов, обоснована целесообразность оценки маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови, суточного потребления кальция с пищей и генов-метаболитов костной ткани.

Выполненную научную работу можно охарактеризовать как логично выстроенную, методологически аргументированную с глубоким системным анализом полученных данных и закономерностей.

Диссертантом проведен большой объем исследований на достаточной для

получения достоверных результатов выборке пациентов с проведением качественного статистического анализа. Результаты диссертации апробированы на конгрессах и конференциях различного уровня, в том числе международных, и опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и изданиях, входящих в международные базы цитирования.

Актуальность и новизна полученных Зоркальцевой С.В. данных неоспорима и заключается в оценке влияния генетического полиморфизма гена рецептора витамина D и гена лактазы на развитие остеопороза и переломов, в анализе величин маркеров метаболизма костной ткани среди женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края. Впервые показано, что концентрация пиридинолина сыворотки крови у русских женщин выше по сравнению с женщинами бурятской популяции.

В диссертационной работе раскрыты корреляционные взаимосвязи между показателями шкалы FRAX и величинами маркеров метаболизма костной ткани у женщин, уроженок Забайкальского края – представительниц разных этнических групп, страдающих остеопорозом.

Установлено, что у женщин бурятской популяции генотип AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A ассоциирован с высоким риском развития остеопороза, а у женщин русской популяции – носительство генотипа TT гена LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7 G>A.

Практическая значимость исследования заключается в разработке критериев прогнозирования риска развития остеопоротических переломов (концентрация маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови, суточное потребление кальция с пищей, гены метаболизма костной ткани).

Предложенные в диссертации практические рекомендации можно использовать врачам общей практики, терапевтам и другим специалистам при ведении лиц, страдающих остеопорозом.

Диссертационное исследование выполнено на современном уровне.

Содержание автореферата в полном объеме отражает все полученные результаты диссертации, автореферат построен по классическому принципу, иллюстрирован рисунками и таблицами, публикации соответствуют полученным автором результатам. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, 4 публикации в зарубежных журналах, входящих в базы цитирования Web of Science.

Заключение

Диссертация «Факторы риска остеопороза у женщин, проживающих в

Забайкальском крае, с учетом полиморфизма некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR, COL1A1, LCT) и этнических особенностей» Зоркальцевой Светланы Валерьевны, представляемая на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи по изучению клинических особенностей первичного остеопороза среди женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края, и по разработке критериев прогнозирования остеопоротических переломов, соответствует Пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 11.09.2021г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Зоркальцева Светлана Валерьевна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Главный ревматолог Сибирского федерального округа,
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии,
гематологии и трансфузиологии факультета повышения
квалификации и профессиональной переподготовки врачей
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России



Зонова Елена Владимировна

«16» ноября 2024г.

Данные о докторе медицинских наук Зоновой Е.В. заверяю.
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Жох О.А.

О.А. Жох

16 ноября 2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

E-mail: rector@ngmu.ru

Телефон: +7 (383) 222-32-04



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

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», представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2015 г. за период с 2000 по 2050 гг. доля населения мира в возрасте старше 60 лет удвоится примерно с 11 до 22%. В настоящее время увеличилась максимальная продолжительность жизни, например, только в Японии зарегистрировано около 32 тыс. человек, чей возраст превышает 100 лет, их число за последние годы выросло более чем на треть, в этой связи повышается интерес к возраст-ассоциированным заболеваниям, в том числе к остеопорозу.

Социальная значимость данной проблемы определяется ранней инвалидизацией пациентов, их нетрудоспособностью, высоким уровнем смертности, большими экономическими затратами, связанными с развитием низкоэнергетических переломов.

Эту патологию иногда называют «безмолвной эпидемией», так как многие пациенты долгое время не подозревают, что у них произошли драматические изменения в костной ткани, при этом ранняя диагностика заболевания, своевременные профилактические меры, базирующиеся на расширении сведений о факторах риска формирования остеопороза и его осложнений, представляют особую ценность как для больных, так и для медицинского сообщества.

Таким образом, цель изучения клинических особенностей первичного остеопороза, поиска новых критериев прогнозирования остеопоротических переломов, поставленная Зоркальцевой Светланой Валерьевной, является актуальной.

Научная новизна диссертационного исследования, теоретическая и практическая значимость несомненны.

Автор впервые раскрывает особенности метаболизма костной ткани с учетом влияния генетического полиморфизма гена рецептора витамина D и гена лактазы у женщин русской и бурятской популяций, страдающих остеопорозом, проживающих на территории Забайкальского края.

Впервые доказаны связи факторов риска остеопороза у женщин,

уроженок Забайкальского края – представительниц разных этнических групп с риском основных остеопоротических переломов по системе оценки FRAX.

Впервые показано, что концентрация пиридинолина в сыворотке крови у русских женщин выше, чем у женщин бурятской популяции.

Впервые выявлено, что генотип AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A обуславливает высокий риск развития остеопороза у женщин бурятской популяции, а носительство генотипа TT гена LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7 G>A увеличивает риск развития остеопороза у женщин русской популяции.

Резюмируется исследование разработкой прогностических факторов развития остеопоротических переломов у женщин русской и бурятской популяций.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала, автором представлена подробная характеристика используемых методов лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка полученных данных проведена согласно стандартам, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных.

Соискателем опубликовано 13 научных работ, из них 3 публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, 4 публикации в зарубежных журналах, входящих в базы цитирования Web of Science.

Автореферат и публикации соискателя в полной мере соответствуют основным положениям, выводам и практическим рекомендациям. Представленная работа имеет классическую структуру.

В качестве обсуждения и комментариев к практическим рекомендациям следует отметить, что определение генетической предрасположенности к остеопорозу представляется более целесообразным у женщин более молодого возраста (35-40 лет), возможно при наличии у них известных общепризнанных факторов риска, таких как перелом бедра у родителей, курение и другие.

На основании представленного автореферата можно заключить, что диссертация 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению некоторых клинических, метаболических, генетических особенностей

остеопороза и разработке прогностических критериев развития остеопоротических переломов среди женщин, проживающих в Забайкальском крае.

Работа полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

«25» ноября 2024 г.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу

Ершова Ольга Борисовна



Подпись Ершовой О.Б. удостоверяю

специалист по... *Л.Н. Губина*

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, улица
Революционная, дом 5
Телефон: +7 (4852) 72-62-82
Электронная почта: kadry@ysmu.ru

Отзыв на автореферат
диссертационной работы 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»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Остеопороз (ОП) представляет собой системное метаболическое заболевание скелета, связанное со снижением прочности кости, что приводит к частым переломам и приводит к существенному снижению качества жизни. В течение первого года летальность от перелома проксимального отдела бедренной кости в 1999 г. составила от 20,2 (Ярославль) до 53,3% (Хабаровск). Установлена связь маркеров метаболизма костной ткани (пиридинолина сыворотки крови и С-концевого телопептида коллагена I типа), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и показателями МПКТ. Известно, что при деструкции молекул коллагена в сыворотке крови увеличивается концентрация пиридинолина (Serum P_{nd}) и С-концевого телопептида коллагена I типа (β -cross Laps). У женщин с остеопорозом и остеопенией отмечается повышение концентрации β -cross Laps. Риск развития остеопоротических переломов в 4-8 раз увеличен при высокой концентрации β -cross Laps в сыворотке крови. Установлено, что на показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и развитие остеопоротических переломов влияет полиморфизм ряда генов, в том числе гена рецептора витамина D VDR BsmI 283 A>G и гена лактазы LCT 13910 C>T. При носительстве гомозиготного генотипа GG полиморфизма VDR BsmI 283 A>G отмечается снижение МПКТ с увеличением риска развития низкоэнергетических переломов более чем в 2 раза. Имеются данные, что у пациентов с генотипом CC гена LCT 13910 C>T регистрируются более высокие показатели МПКТ по сравнению с генотипами TT/ТС данного полиморфизма.

В этой связи очень важным является изучение факторов риска, маркеров метаболизма костной ткани и генетического полиморфизма, ассоциированного с развитием ОП и переломов у женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края.

В работе была изучена частота факторов риска остеопороза и остеопоротических переломов среди женщин, проживающих в Забайкальском крае, с учетом этно-культуральных особенностей. Исследовано содержание витамина D, маркеров костной резорбции (С-концевого телопептида коллагена I типа, пиридинолина) в сыворотке крови у больных остеопорозом и здоровых женщин русской и бурятской популяций и взаимосвязи изученных клинико-параклинических показателей. Определена частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR, LCT), проведена оценка их клинико-прогностическую роли в развитии остеопороза и остеопоротических переломов среди представительниц разных этнических групп.

Выявлено, что у женщин русской популяции высокий риск падений и снижение клиренса креатинина встречались с большей частотой по сравнению с женщинами-бурятками. У русских женщин чаще, чем у буряток, регистрировались переломы шейки бедренной кости; риск перелома шейки бедра по системе FRAX в группе русских был выше. Суточное потребление кальция с продуктами питания у бурят выше по сравнению с русскими. Концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа в группе русских женщин с остеопорозом взаимосвязана с падениями, частотой дефицита массы тела и риском перелома шейки бедра. В группе женщин бурятской популяции уровень С-концевого телопептида коллагена I типа взаимосвязан с высоким риском основных остеопоротических переломов; уровень пиридинолина с курением, а уровень 25(OH)D с низкой физической активностью. У женщин с остеопорозом, независимо от этнической принадлежности, зарегистрировано увеличение концентрации С-концевого

телопептида коллагена I типа и снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой.

Носительство генотипа GA гена VDR BsmI с.IVS7G>A в 2,4 раза увеличивал риск развития остеопороза у русских женщин и в 5,4 раза у женщин бурятской популяции.

Независимыми предикторами развития переломов у русских женщин явились носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы LCT-13910 C>T, низкое суточное потребление кальция с пищей и повышение сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа.

Научная новизна и практическая значимость исследования соответствуют уровню, требуемому для кандидатской диссертации.

Следует подчеркнуть, что исследование проведено на достаточном объеме наблюдений (121 женщина и 145 женщин контрольной группы) с использованием современных методов обследования и статического анализа, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Основные выводы обоснованы, они логично соответствуют задачам исследования. Автореферат отличается наглядностью оформления материала.

Всего по теме исследования соискателем опубликовано 13 печатных работы, из которых 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, 4 публикации в зарубежных журналах, входящих в базы цитирования Web of Science.

Заключение

Диссертация С.В. Зоркальцевой 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни,

является законченной научной квалификационной работой, содержащей в себе новые сведения, важные для современной терапии, что соответствуют требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утвержденном Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, с изменениями в редакции постановлений правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 2014, от 01.10.28 г. №1168, от 20.03.2021 г. № 426).

Оттева Эльвира Николаевна – доктор медицинских наук,
профессор кафедры терапии и профилактической медицины
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации
специалистов здравоохранения»

«08» ноября 2024 г.



Эльвира Николаевна Оттева

Подпись д.м.н. проф. Эльвиры Николаевны Оттевой заверяю



«_08_» ноября 2024 г.

Краевое государственное бюджетное
образовательное учреждения
дополнительного профессионального
образования "Институт повышения
квалификации специалистов
здравоохранения" министерства здравоохранения
Хабаровского края

Адрес: 680009, г. Хабаровск ул. Краснодарская, 9

Телефон: (4212) 72-87-15

Адрес электронной почты: rector@ipksz.khv.ru