

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук доцент



Д.О. Иванов

13 января 2020 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации И.Г. Каргиной на тему  
«Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита у детей»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность работы.** В настоящее время во всем мире наблюдается значительный рост числа заболеваний костной системы, основной причиной которого является снижение минеральной плотности кости. Рахит – заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ, с нарушением их отложения в матриксе костной ткани, причиной которого является дефицит витамина D и нарушение его преобразования в гормонально активные формы. Функции витамина D хорошо изучены: поддержание гомеостаза кальция в организме, всасывание кальция в кишечнике, увеличение реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах, содействие минерализации костей.

В последние годы проводятся многочисленные исследования, изучающие роль витамина D в организме и его биологические свойства. Достаточная обеспеченность витамином D обуславливает эффективное функционирование и предотвращение реализации различных рисков. Поэтому изучение роли

маркеров метаболизма костной ткани в развитии рахита является актуальным для совершенствования его диагностики и профилактики.

В связи с вышеизложенным, тема научного исследования И.Г. Каргиной об изучении молекулярно-генетических механизмов патогенеза рахита у детей позволяет не только объяснить патогенез рахита на молекулярном уровне, но и определить варианты генов, предрасполагающих к развитию данной патологии, а также оценить риск развития острого либо подострого течения заболевания. Таким образом, диссертационный труд И.Г. Каргиной является актуальным в теоретическом и практическом отношении.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, написана в классической форме, и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка используемой литературы (118 отечественных и 82 зарубежных источников).

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи в журналах, не входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК; 4 тезиса в сборниках международных, российских конференций, конгрессов и съездов.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы.

**Научная новизна исследования.** Автором впервые описано первичное звено патогенеза рахита, ассоциированное с полиморфизмами гена коллагена COL1A1: -1997 C>A и COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]. В ходе исследования установлено, что полиморфизм гена COL1A1: -1997 C>A в совокупности с изменением уровня паратиреоидного гормона, повышает вероятность развития одного из вариантов течения рахита. Доказано, что концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа ассоциирована с носительством генотипа AA гена COL1A1: -1997 C>A и генотипа TT гена COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s].

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Автор впервые выявил, что носительство генотипа AA гена COL1A1: -1997 C>A обуславливает развитие острого либо подострого течения рахита. Доказано, что содержание С-концевого телопептида коллагена I типа напрямую связано с носительством SNP-варианта AA гена гена COL1A1: -1997 C>A и генотипа TT гена COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s].

Диссертант представил практическую значимость работы в виде оценки прогноза вероятного развития течения рахита на основании многофакторной математической модели основных звеньев патогенеза, включающей данные о концентрации интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови и SNP-варианты гена коллагена COL1A1: -1997 C>A.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов работы и их обоснованность определяются применением современных методов исследования и статистической обработкой полученных данных. Используемые в работе методы исследования адекватны поставленным задачам. Научные положения, представленные в диссертации, четко аргументированы и подтверждены результатами статистического анализа. Обоснованность научных положений работы не вызывает сомнений.

### **Основное содержание работы**

Во введении автор обосновывает актуальность исследования. Автор поставил цель установить биохимические и молекулярно-генетические закономерности изменений метаболизма костной ткани при рахите у детей. Задачи исследования четко сформулированы.

В первой главе обзор литературы автор раскрывает современные представления о рахите и маркерах метаболизма костной ткани.

Во второй главе материалы и методы автором подробно описаны методы, используемые в работе. В исследовании участники разделены на 3 группы: 1 группу составили дети с острым течением рахита, 2 группа - дети с подострым течением заболевания, в 3 группу (контрольную) вошли здоровые лица.

Диссертант провел комплексное обследование 82 пациентов, больных рахитом, с разными степенями и течением, и 26 здоровых детей, проживающих на территории Забайкальского края. Количество больных и набор методик достаточны для решения поставленных задач. Автором выбраны адекватные методы статистической обработки: проведена оценка количественных и качественных признаков, ассоциации полиморфных вариантов генов с концентрацией молекул, выполнение корреляционного и множественного регрессионного анализа.

В 3 главе представлены результаты исследования, полученные лично автором. Выявлено, что концентрация кальцитриола снижена во всех группах детей с рахитом. Ранее была хорошо известна роль щелочной фосфатазы в патогенезе рахита, автор дополняет эти данные новыми сведениями о значении кислой фосфатазы. Далее автор анализирует значение изучаемых показателей в развитии рахита у детей. Установлено, что предрасполагающим фактором в развитии рахита у детей является сочетание носительства SNP варианта AA гена коллагена COL1A1: -1997 C>A и повышение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Особенно ценным является сопоставление биохимических и молекулярно-генетических данных с описанием патогенетической оси рахита у детей, включающей SNP варианты генов коллагена COL1A1: -1997 C>A и COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s], кальцитриол, С-концевой телопептид коллагена I типа и остеопротегерин.

В заключении автор анализирует и обсуждает результаты исследования. Проведено сопоставление полученных данных с результатами исследований других ученых, что свидетельствует об умении автора обобщать полученные результаты. Представлена концептуальная схема патогенеза рахита, включающая результаты собственных исследований и ранее известные данные. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования.

**Результаты работы** рекомендуются к внедрению в учебный процесс кафедр патологической физиологии, пропедевтики детских болезней и педиатрии высших медицинских учебных заведений. Результаты проведенного генетического исследования могут быть внесены в генетический паспорт пациентов и использованы для формирования новых подходов диагностики костной патологии различного генеза на доклиническом этапе. Для этого необходимо составление методических разработок для врачей, в которые будет внесена интерпретация результатов генетических исследований.

**Принципиальных замечаний** к работе нет. Отдельные поправки, опечатки и неудачные стилистические обороты относятся лишь к оформлению работы, носят технический характер и не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертация Каргиной Ирины Геннадьевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита у детей» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по раскрытию роли полиморфизмов гена коллагена в возникновении рахита.

Научная работа И.Г. Каргиной соответствует пунктам паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология:

п. 2. Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

п. 3. Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов.

п. 8. Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса.

