

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Романцовой Елены Борисовны на диссертацию Каргиной Ирины Геннадьевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита у детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

### **Актуальность темы диссертации**

Работа И.Г. Каргиной посвящена одной из самых распространенных патологий детей раннего возраста. Не смотря на большое количество работ, посвященных рахиту, до сих пор имеет место поздняя диагностика этого заболевания, что обусловлено значительным разнообразием проявлений, неярко выраженной клиникой при легкой степени и при подостром течении. При несвоевременной диагностике и позднем начале лечения развиваются обратимые и необратимые поражения органов и систем. Так, поражения костной ткани ведут к нарушению конфигурации скелета и сопровождают пациента на протяжении всей его жизни, ухудшая ее качество. Изменения других органов и систем можно компенсировать, проведя коррекцию дефицита витамина D и уровня веществ, участвующих в фосфорно-кальциевом обмене, однако, этот процесс длительный и нарушает полноценную работу, рост и развитие организма. Изменения минерального баланса вызывает гипотонию мышц, что ведет к нарушению пищеварения (запорам), задержке нервно-психического развития. Дети, перенесшие рахит, в более поздние сроки начинают сидеть, стоять, ходить. Подвержена влиянию и сердечная мышца – у детей наблюдаются аритмии. В процесс вовлекается и иммунитет. Учеными разных стран доказано, что дети, перенесшие рахит значительно чаще и тяжелее страдают инфекционными заболеваниями. Решение проблемы ранней диагностики предрасположенности к развитию рахита будет способствовать улучшению качества жизни больных, а также проведению специфической и неспецифической профилактики заболевания. В связи с этим диссертационное исследование Каргиной Ирины Геннадьевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита

у детей» является актуальным как для патологической физиологии, так и медицины в целом.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

В диссертационном исследовании Каргиной И.Г. впервые показано изменение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа сыворотки крови в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов генов коллагена -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]. Так, уровень пептида повышается при выявлении носительства варианта AA гена COL1A1: -1997 C>A и варианта TT гена COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s].

Диссертантом впервые описана патогенетическая ось рахита, состоящая из полиморфных вариантов гена коллагена COL1A1: -1997 C>A и COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s], концентрации кальцитриола, С-концевого телопептида коллагена I типа и остеопротегерина. Развитию рахита способствуют выявление мутантных генотипов гена коллагена -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s], а также повышение уровней С-концевого телопептида коллагена I типа и остеопротегерина, и снижение концентрации кальцитриола.

После проведенного исследования Каргиной И.Г. установлено, что наличие минорной аллели А гена COL1A1: -1997 C>A и аллельного варианта Т промотора гена COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] ассоциировано с развитием рахита у детей. Полученные данные представляют собой ценность в проведении обследования детей для выявления предрасположенности и ранней диагностики рахита.

Полученные в данной диссертационной работе результаты, безусловно, обладают научной новизной, а научные положения и выводы представляются весомыми и научно обоснованными.

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

Диссертационная работа Каргиной И.Г. имеет важную теоретическую и практическую значимость. В результате проведенного исследования выявлены новые патогенетические закономерности развития рахита у детей. Установлено повышение уровня маркеров метаболизма костной ткани - остеопротегерина,

паратиреоидного гормона, С-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина, кислой и щелочной фосфатаз сыворотки крови пациентов с рахитом. Описан низкий уровень кальцитриола, кальцитонина, кальция, фосфора, зарегистрированный у детей, больных рахитом.

Диссертантом выявлены предрасполагающие к рахиту полиморфизмы генов коллагена, а также изменения уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в зависимости от выделенного генотипа генов коллагена COL1A1: -1997 C>A и COL1A1: 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s].

Автором предложен способ диагностики течения рахита, основанный на расчете математической модели, с использованием аллельного варианта гена коллагена COL1A1: -1997 C>A и концентрации паратиреоидного гормона.

#### **Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации, основывается на логически обоснованном научном подходе. Исследование одобрено Локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, выполнено в репрезентативной выборке (82 пациента). Оно включало клинический осмотр, оценку биохимических и генетических показателей. В результате исследования было сформировано 2 группы – клиническая, состоящая из пациентов с рахитом и группа здоровых лиц. Клиническая группа была разделена по признакам степени тяжести и течению на 4 подгруппы.

Автором использованы современные и информативные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Используемые в работе методы диагностики и классификации являются унифицированными рекомендованными Минздравом РФ.

Математический анализ проведен с использованием современных статистических методов. Репрезентативность выборки пациентов и использование новейших методов исследования позволили автору выполнить

поставленные задачи и получить результаты, определяющие научную новизну работы.

Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научные положения на защиту и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных в ходе исследования данных.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, пропедевтики детских болезней и педиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, а также в работу поликлинического отделения № 3 ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г.Читы, а также могут быть использованы в детских лечебно-профилактических учреждениях с целью профилактики и диагностики рахита.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертация Каргиной И.Г. «Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита у детей» составлена по традиционному плану, содержит введение, 4 главы: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и список литературы.

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами, 6 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы состоит из 200 источников, из которых 118 отечественных и 82 зарубежных.

### **Основное содержание работы**

Во введении диссертант показала актуальность и значимость выбранной темы, логично сформулированы цель и задачи исследования, выделена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором подробно описаны современные представления о роли витамина D в развитии заболеваний органов и систем, данные об этиологии, патогенезе, классификации. Также представлены данные о роли маркеров метаболизма костной ткани и полиморфизмов генов, оказывающих влияние на костную систему человека. Обзор представлен современными литературными сведениями по изучаемой проблеме, написан доступным языком.

Во второй главе автор описывает материалы и методы исследования. В ходе проведенной работы было обследовано 82 пациента с рахитом и 26 здоровых лиц, в возрастной категории 3 месяца – 2 года. Сформированы 4 подгруппы среди пациентов с рахитом по степени тяжести и течению заболевания (острое течение легкая степень, острое течение средней степени тяжести, подострое течение легкая степень, подострое течение средне-тяжелая степень). Проводилось общеклиническое обследование, в котором были выявлены затронутые заболеванием системы организма, а также лабораторное исследование сыворотки крови по 10 показателям, и определение полиморфизмов генов с помощью ПЦР-диагностики. Автором сформулированы критерии включения и исключения пациентов при формировании групп исследования.

Используемые методы исследования являются современными и полностью подходят для реализации поставленных задач. Методы статистической обработки являются современными и применимы для анализа данных, полученных автором.

Третья глава посвящена описанию результатов собственных исследований. В ней представлены данные уровня изученных лабораторных показателей сыворотки крови, выполнен корреляционный анализ и указана значимость различий между подгруппами и в сравнении с группой контроля.

Соискателем отдельно выделена подглава «Исследование полиморфизмов генов метаболизма костной ткани», в которой автор изложила данные о распределении аллельных вариантов генов у пациентов с рахитом и в группе здоровых резидентов.

Также отдельно выделена подглава «Прогностическое значение изучаемых показателей в развитии течения рахита у детей», в которой описаны результаты многофакторного регрессионного анализа и математическая модель для определения течения рахита. Представлены 2 примера применения данной математической модели относительно клинического случая.

В главе «Обсуждение полученных результатов» соискателем изложены итоги выполненного исследования и подробно обсуждаются полученные данные в сравнении с результатами научных трудов отечественных и зарубежных ученых. По результатам проведенного исследования дополнена схема патогенеза рахита, включающая основные аспекты патогенеза данного заболевания и полученные автором данные.

Диссертационную работу завершают заключение и выводы. Выводы аргументировано вытекают из цели и задач, содержания диссертации и подтверждают положения выносимые на защиту.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Данная диссертационная работа произвела хорошее впечатление. Исследование актуально и представляет собой определенную научно-практическую ценность. Диссертация изложена научным литературным языком. Автореферат в полном объеме раскрывает содержание диссертации.

Возникшие в ходе рецензирования вопросы:

1. Какова распространенность рахита у детей в Чите и в Забайкальском крае?
2. Каковы результаты внедрения в практическое здравоохранение данных Вашего исследования?

### **Заключение**

Диссертация Ирины Геннадьевны Каргиной на тему: «Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рахита у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельной, завершенной

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по установлению ряда пусковых механизмов возникновения рахита у детей, имеющей важное патофизиологическое и медицинское значение. Данная работа соответствует критериям, установленным п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а именно пунктам 2, 3, 8 и 9 паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

На обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет» согласна.

«13» января 2020 г.

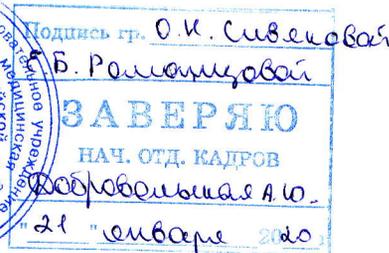
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой  
детских болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России

Романцова Елена Борисовна

Данные о докторе медицинских наук, профессоре Романцовой Елене Борисовне заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент

Сивякова Ольга Николаевна



ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Адрес: 675006 Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д.95; тел.: 8(4162)51-75-69;  
вэб-сайт: [www.amursma.ru](http://www.amursma.ru); адрес электронной почты: [AmurSMA@AmurSMA.su](mailto:AmurSMA@AmurSMA.su).