

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1

Тел. +7(3952) 24-30-66

E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

https://mir.ismu.baikal.ru

от 23.05.2024 № 1143/18

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ИГМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор



А.В. Щербатых

2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России – о научно-практической значимости диссертации Старосельникова Артема Николаевича «Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы. Данная тема в современном мире является, безусловно, актуальной в связи с высокой частотой развития замедленной консолидации при переломах костей скелета. Показано, что в развитии вышеупомянутого осложнения немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, однако изучение влияния генетических факторов в развитии нарушений остеорепарации недостаточно отображено в отечественной и зарубежной литературе. Углубление знаний о клеточных и молекулярных механизмах развития и прогрессирования данного патологического состояния может, в конечном счете, привести к появлению новых персонифицированных диагностических критериев. Выявление иммуногенетических предикторов поможет создать базу данных

(генетический паспорт), которая позволит сделать персонализированный прогноз и в ранние сроки проводить соответствующую терапию для предотвращения развития нарушений консолидации.

Диссертация А.Н. Старосельникова посвящена определению роли в патогенезе нарушения репаративной регенерации костной ткани таких веществ, как OPG, TGF-1 β , EGF, PTH, 25(OH)D, Ca, P, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α и некоторых высших жирных кислот, а также генетического полиморфизма некоторых молекул (*IL1 β (C3953T)*, *IL4 (C589T)*, *IL6 (C174G)*, *TNF α (G308A)*, *TNFRSF11B (G1181C)*, *PTH (rs6256)*, *VDR (BsmI G>A)*, *TGF β ₁ (A25P)*, *EGFR (A2073T)*).

Автор поставил целью исследования выявить молекулярно-генетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей, что, в конечном итоге, может позволить выявить персонализированную прогностическую роль изучаемых показателей.

В связи с этим диссертационная работа А.Н. Старосельникова является современной в теоретическом и практическом отношениях.

Научная новизна исследования. Впервые показан сочетанный вклад IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α , OPG, TGF-1 β , EGF, PTH, 25(OH)D, Ca, P и ВЖК в развитии замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей. Отмечено, что на 60-е сутки травмы регистрируется значимое увеличение показателя IL-1 β , IL-6, TGF- β ₁, EGF, IL-4 и OPG только в группе с неосложненным течением переломов длинных костей. Доказано, что у пациентов при замедленной консолидации переломов регистрируется низкий уровень кальция, жирных кислот (C14:0, C18:0, C18:3 ω 3, C20:3 ω 6, C20:4 ω 6) и высокое содержание фосфора, PTH, C16:0a в сыворотке крови.

Впервые установлена роль межлокусных взаимодействий полиморфизма генов IL1 β (C3953T), IL4 (C589T), IL6 (C174G), TNF α (G308A), TNFRSF11B (G1181C), TGF β ₁ (A25P), EGFR (A2073T), PTH (rs6256), VDR (BsmIG>A) в нарушении репаративной регенерации костной ткани.

Впервые показано, что при замедленной консолидации переломов выявлена более высокая частота носительства генотипа -174G/G гена *IL6*, генотипа -1181G/G гена *TNFRSF11B* и генотипа -283A/A гена *VDR-BsmI*. У пациентов с неосложненным течением переломов фиксируется более частое носительство аллели -1181C- и -1181C/C гена *TNFRSF11B*, что может расцениваться как протективный фактор.

Носительство генотипа *IL4589TT*, *IL6174GG*, *TGFβ₁25ProPro*, *EGFR2073TT* и *TNFRSF11B1181C/C* сопровождается снижением экспрессии кодируемых белков (IL-4, IL-6, TGFβ₁, EGF, OPG, соответственно).

Впервые отмечено, что одновременное повышение содержания PTH, фосфора и снижение концентрации 25(OH)D, кальция зависит от генотипа *PTH-rs62561AA* и *VDR-BsmI283A/A*.

Зарегистрировано, что носительство нормальной гомозиготы гена *TNFRSF11B-1181(G>C)* и мутантных гомозигот *TGFβ₁-25(Arg>Pro)*, *IL6-174(C>G)*, *VDR-BsmI283(G>A)*, *EGFR-2073(A>T)*, являются прогностическими критериями замедленной консолидации переломов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Заключается в расширении знаний о генетических факторах патогенеза замедленной консолидации при переломах длинных костей конечностей. Носительство генотипа -1181G/G гена *TNFRSF11B*, генотипа -25Pro/Pro гена *TGFβ₁*, генотипа -174G/G гена *IL6*, генотипа -2073T/T гена *EGFR* и генотипа -283A/A гена *VDR-BsmI* у жителей Забайкальского края является фактором риска нарушения консолидации переломов, а наличие генотипа -1181C/C гена *TNFRSF11B* претендует на роль протективного фактора замедленной консолидации.

Разработанная программа ЭВМ для определения риска замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей, основанная на выявлении частоты носительства полиморфизма гена *TNFRSF11B-1181G>C*, гена *TGFβ₁-25Arg>Pro* и гена *IL6-174(C>G)*, может позволить определить риск замедленной консолидации при переломах костей конечностей и

скорректировать лечение переломов на ранних этапах лечения, до возникновения осложнений, связанных с замедленной консолидацией.

Общая характеристика работы. Работа А.Н. Старосельникова построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. В целом исследование построено методологически правильно. Актуальность, цель и задачи исследования четко сформулированы во введении диссертации.

Первая глава – обзор литературы соответствует исследуемой проблеме и достаточно подробно характеризует современные представления о патогенезе нарушений репаративной регенерации костной ткани. В частности, акцентируется внимание автора на роль иммунной системы и молекулярно-генетические механизмы. Автор демонстрирует достаточное знание отечественной и зарубежной литературы, умение систематизировать и анализировать материал.

Вторая глава традиционно посвящена клинической характеристике пациентов и методов исследования, применяемых в данной диссертационной работе. Используемые в работе материал и методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, современны и информативны.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Первоначально установлено содержание показателей маркеров метаболизма костной ткани (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α , OPG, TGF-1 β , EGF, PTH, 25(OH)D, Ca, P), высших жирных кислот и выполнено определение частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов. Следующим этапом изучено влияние полиморфизма изучаемых генов и их комбинаций на содержание в сыворотке крови изучаемых показателей у пациентов с замедленной консолидацией и установлены корреляционные

взаимосвязи. В дальнейшем, на основании полученных результатов, выявлена персонализированная прогностическая роль изучаемых показателей в развитии замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей.

В четвертой главе и заключении автором представлен подробный систематизированный анализ полученных результатов собственного исследования и сопоставление их с результатами данных, опубликованных по изучаемой теме. Структура диссертации логична, значимость каждого раздела не вызывает сомнения. Диссертация содержит 4 вывода, каждый из которых является обоснованным и логично вытекает из описанных результатов исследования.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации. Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности и трудоемкости выполненной работы.

Степень обоснованности научных положений и выводов. Научные положения и выводы диссертации являются обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований с использованием широкого комплекса современных методов обследования. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения, все положения убедительно документированы 40 таблицами и 14 рисунками. По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 2 из которых входят в международную базу цитирования Scopus, 1 программа для ЭВМ РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений. Так, результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, и травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Результаты работы могут быть широко использованы не только при преподавании в ВУЗах, с целью расширения кругозора специалистов различных областей медицины, как в актуальных диагностических приёмах, так и в изучении патогенеза замедленной консолидации переломов, но и в клинической практике травматологов-ортопедов при оказании помощи пациентам с переломами костей скелета. Разработка научно обоснованного персонализированного способа прогнозирования развития замедленной консолидации, имеет важный практический результат, так как его применение возможно позволит осуществлять проведение превентивных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение данного осложнения на стадии доклинических проявлений.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет. Однако хотелось бы пожелать автору в своих дальнейших исследованиях проследить динамику изучаемых показателей в процессе репарации костной ткани.

Заключение. Диссертация Старосельникова Артема Николаевича «Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач, имеющих важное значение для патологической физиологии и соответствует требованиям п. 9 «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию А.Н. Старосельникова обсуждался и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России «20» мая 2024 г. (протокол № 10).

В соответствии с требованиями Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных, представляемых в Министерство образования и науки Российской Федерации в целях мониторинга сети диссертационных советов Высшей аттестационной комиссией и иных необходимых целях.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО ИГМУ
Минздрава России, заведующий кафедрой
патологической физиологии и клинической
лабораторной диагностики, д.м.н., профессор

И.Ж. Семинский

664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
e-mail: rektorat@irkgmu.ru; тел.: +7(3952)24-30-66

Подпись профессора И.Ж. Семинского удостоверяю
Начальник отдела кадров А.В. Большакова
« 22 » мая 2024 г.

Подпись Семинского И.Ж. удостоверяю
Специалист по кадрам
С.М. Анисова
« _____ » 20 _____ г.

