

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Старосельникова Артема Николаевича «Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Поисками механизмов возникновения замедленной консолидации переломов костей скелета занимается огромное количество научных деятелей по всему миру. Несмотря на этот факт, в патогенезе вышеупомянутого осложнения переломов костей, имеется большое количество «белых пятен». При развившейся замедленной консолидации переломов костей, очень часто требуется прибегать к хирургическому лечению, что, требует кратного увеличения экономических затрат на лечение пациентов с этим осложнением. Таким образом, закономерно повышается теоретический и практический интерес к дальнейшему изучению и уточнению механизмов развития замедленной остеорепарации. Разработка методов ранней диагностики нарушенной регенерации костной ткани, а особенно персонализированных, приобретает всё большую актуальность и является одним из приоритетных направлений развития современной медицины, вследствие чего, представленная работа, безусловно, актуальна.

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной научно-исследовательской работы - РК 034(02) регистрационный номер АААА-А16-116063010015-6 и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России (протокол №104 от 11.11.2020 года).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации,

сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением комплекса современных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов, с помощью современных методов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале - 46 пациентов с замедленной консолидацией переломов, 62 пациента с нормальным течением костной репарации и 92 практически здоровых человека. В диссертации использован необходимый спектр современных методов исследований, позволивший решить поставленные задачи. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования неоспорима и заключается в том, что впервые проанализирован сочетанный вклад интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF α), остепротегерина (OPG), трансформирующего фактор роста-1 β (TGF-1 β), эпидермального фактора роста (EGF), паратгормона (ПТГ), витамина Д (25(OH)D), кальция, фосфора и высших жирных кислот (ВЖК) в развитие замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей. На 2 месяц после травматического воздействия отмечается увеличение содержания IL-1 β , IL-6, TGF- β ₁, EGF, IL-4 и OPG только в группе с неосложненным течением переломов длинных костей, в тоже время у пациентов с замедленной консолидацией переломов регистрируется низкий уровень кальция и таких жирных кислот, как C14:0, C18:0, C18:3 ω 3, C20:3 ω 6, C20:4 ω 6, а также более высокое содержание в крови фосфора, ПТГ и C16:0.

Определена роль межлокусных взаимодействий полиморфизмов генов IL1 β (C3953T), IL4 (C589T), IL6 (C174G), TNF α (G308A), суперсемейства рецептора фактора некроза опухолей 11b (TNFRSF11B) (G1181C), TGF β ₁ (A25P), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (A2073T), ПТГ

(rs6256), рецептора витамина Д (VDR) (BsmIG>A) в патогенезе замедленной репаративной регенерации костной ткани.

Согласно результатам научного исследования Старосельникова А.Н., установлено, что при замедленной консолидации переломов регистрируется более высокая частота носительства генотипа -174G/G гена IL6, генотипа -1181G/G гена TNFRSF11B и генотипа -283A/A гена VDR-BsmI. В группе, состоящей из пациентов с неосложненным течением переломов, наблюдается более частое носительство аллели -1181C- и генотипа -1181C/C гена TNFRSF11B, что автор расценивает, как фактор, способствующий нормальному сращению переломов. Одновременное носительство генотипов ПТГ-rs62561AA и VDR-BsmI283A/A способствует повышению содержания ПТГ, фосфора, а также снижению концентрации 25(OH)D и кальция в крови. В свою очередь, одновременное носительство доминантной гомозиготы гена TNFRSF11B-1181(G>C) и рецессивных гомозигот в генах TGFβ₁-25(Arg>Pro), IL6-174(C>G), VDR-BsmI283(G>A), EGFR-2073(A>T), является фактором для развития замедленной консолидации переломов костей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетической предрасположенности к развитию замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей. Наличие 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 резидентов Забайкальского края говорит о риске замедленной консолидации переломов, а носительство генотипа -1181C/C гена *TNFRSF11B* является фактором, способствующим нормальному сращению переломов костей. Программа ЭВМ, созданная в рамках данного диссертационного исследования, основанная на выявлении частоты носительства полиморфизма гена *TNFRSF11B-1181G>C*, гена *TGFβ₁-25Arg>Pro* и гена *IL6-174(C>G)*, позволяет определить наличие риска возникновения замедленной консолидации при переломах костей конечностей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования А.Н. Старосельникова могут найти применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения

кругозора специалистов разных областей медицины, как в современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза развития замедленной консолидации переломов, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с переломами костей скелета.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедр патологической физиологии, и травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Содержание диссертации и её завершённость

Представленная автором работа написана хорошим языком и построена по классической схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 145 страницах, хорошо иллюстрирована и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки и списка использованной литературы.

Во введении автор убедительно обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных (114) и зарубежных (111) источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие механизмы развития и прогнозирования замедленной остеорепарации, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» в достаточной мере обозначены изучаемые группы и используемые методы (клинические, лабораторные, инструментальные). Изыскания проведены в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием в качестве субъектов людей.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 5 частей. Результаты изложены автором логично и последовательно. Кроме того, для лучшей наглядности, материал представлен 40 таблицами и 14 рисунками.

В 4 главе диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны и аргументированы.

Материалы диссертации опубликованы в 9 научных работах, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 2 из которых входят в международную базу цитирования Scopus и 1 программа для ЭВМ РФ.

Представленная работа соответствует формуле, согласно паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно п. 2, п. 5, п. 6, п. 8 и п. 10.

Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности, выполненной работы, ее завершенности и высокой значимости для науки и медицинской практики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотно, хорошо иллюстрирована, логично скомпонована и легко читается. В работе встречались единичные грамматические и орфографические ошибки, которые принципиального характера не имели и не влияли на значимость работы.

В процессе рецензирования диссертационной работы А.Н. Старосельникова принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. Как можно объяснить, что на 60-ые сутки травмы регистрируется значимое увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных факторов (IL-1 β , IL-6, TGF- β 1, EGF, IL-4 и OPG) только в группе с неосложненным течением переломов длинных костей?
2. При замедленной консолидации переломов регистрируется низкий уровень кальция при высоком содержании паратгормона, обладающего гиперкальциемическим действием. Как можно объяснить данный феномен? Возможно, в данной ситуации при переломах выявленный феномен оказывает протективное действие, т.к. на фоне более высокой концентрации паратгормона процессы костной резорбции проходят менее активно? Либо возможно первичное снижение кальция в крови, что приводит к

- повышению уровня паратгормона. Исключались ли в исследовании состояние, сопровождающие недостаточным поступлением кальция в организм, например, лактазная недостаточность?
3. В работе изучалась неактивная форма витамина Д (25(OH)D). При этом превращение данной формы в активную форму кальцитриол зависит от активности паратгормона и функции почек. При почечной недостаточности, в том числе, нарушается реабсорбция кальция. Оценивалась ли взаимосвязь нарушений функции почек с риском замедленной консолидации переломов? При определении концентрации 25(OH)D в крови учитывалось ли время года и возможный прием пациентами препаратов витамина Д?
 4. Анализ полиморфизма гена *TNF α -308G>A*, у пациентов с неосложнённым течением переломов длинных костей и развитием замедленной консолидации в позднем периоде травмы не выявил различия по частотам распределения генотипов. При этом наличие генотипа 308A/A гена *TNF α -308G>A* способствует более высокой экспрессии цитокина TNF- α . Также в работе не выявлено различий между исследуемыми группами и концентрацией данным цитокином. Почему TNF α не играет значимой роли в патогенезе замедленной консолидации переломов в отличие от других изученных в работе цитокинов?
 5. Полиморфизм гена паратгормона rs62561 C>A влияет на содержание неактивной формы витамина Д. При этом сам паратгормон в большей степени влияет на образование кальцитриола. Какой возможный механизм повышения концентрации неактивной формы витамина Д при носительстве генотипа C/C гена паратгормона rs62561?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют всех достоинств работы, о которых было сказано выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Старосельникова Артема Николаевича «Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

научной задачи, имеющей важное значение для патологической физиологии, а именно - для понимания молекулярно-генетических механизмов замедленной консолидации переломов.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент,
 доктор медицинских наук (14.03.03 –
 патологическая физиология, 14.01.05 – кардиология),
 доцент, профессор кафедры патологической
 физиологии и клинической патофизиологии
 Федерального государственного бюджетного
 образовательного учреждения
 высшего образования «Новосибирский
 государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации



Шилов Сергей
 Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
 e-mail: newsib54@gmail.com

«22» мая 2024 г.

