

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационное исследование
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.

Высокий процент развития замедленной консолидации переломов костей скелета и растущая частота хирургического лечения данного заболевания, безусловно говорят об актуальности, растущем теоретическом и практическом интересе к изучению и уточнению механизмов развития данного заболевания. Учитывая, что лечение уже развившегося заболевания требует больших экономических затрат, можно сделать вывод о том, что разработка методов ранней диагностики, а особенно персонализированных, приобретает всё большую актуальность и является одним из приоритетных направлений развития современной медицины, вследствие чего, представленная работа, безусловно, актуальна.

Данное диссертационное исследование выполнено 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).

Личное участие автора в получении новых научных результатов

Все этапы диссертационного исследования выполнены при непосредственном участии соискателя. Автором поставлены цели и задачи исследования, произведена выборка больных, собраны и проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные. На основании полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

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

Содержание диссертационного исследования соответствует представленным цели и задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, описанные в диссертации, полностью обоснованы применением достаточного количества различных методов исследования, а также статистической обработкой полученных результатов, с помощью современных программ.

Группы пациентов, согласно дизайну исследования, состояли из 46 пациентов с замедленной консолидацией переломов, 62 пациентов с нормальным течением костной репарации и 92 практически здоровых людей, что можно расценивать как достаточный фактический материал. В диссертации использован спектр современных методов исследования, который позволил решить поставленные задачи. Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования проведена с использованием современных статистических программ, что говорит о обоснованности сформулированных положений и выводов, фигурирующих в диссертации.

Вывод о полноте публикации основных положений и результатов диссертационного исследования в научных изданиях

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

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые проанализирован 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 развитие замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей. На второй 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 Са и таких жирных кислот, как С14:0, С18:0, С18:3 ω 3, С20:3 ω 6, С20:4 ω 6, а также более высокое содержание в крови Р, РТН и С16:0.

Определена роль межлокусных взаимодействий полиморфизмов генов IL1 β (С3953Т), IL4 (С589Т), IL6 (С174G), TNF α (G308A), TNFRSF11B (G1181C), TGF β ₁ (A25P), EGFR (A2073T), PTH (rs6256), 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 *PTH-rs62561AA* и *VDR-BsmI283A/A* способствует повышению содержания РТН, фосфора, а также снижению концентрации 25(ОН)D и кальция в крови. В свою очередь, одновременное носительство доминантной гомозиготы гена *TNFRSF11B-1181(G>C)* и рецессивных гомозигот в генах *TGF β ₁-25(Arg>Pro)*, *IL6-174(C>G)*, *VDR-BsmI283(G>A)*, *EGFR-2073(A>T)*, является фактором для развития замедленной консолидации переломов костей. Научная новизна подтверждена патентом на изобретение РФ № 2023665456.

Практическая значимость представленной диссертации 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 *TGF β ₁*, 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: данные, полученные в диссертационном исследовании, могут быть использованы не только при преподавании в медицинских ВУЗах, но и в клинической практике травматологов-ортопедов при оказании помощи пациентам с переломами костей скелета.

Оценка структуры диссертации, языка и стиля изложения научного материала.

Представленная автором работа построена по классической схеме предоставления научной информации, характерной для диссертационных работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 145 страницах, иллюстрирована 14 рисунками, 40 таблицами и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки и списка использованной литературы.

Во введении автор убедительно обосновывает важность и актуальность работы. Четко сформулирована цель и конкретизированы задачи, необходимые для ее решения.

Литературный обзор выполнен автором с использованием значительного количества современных отечественных (114) и зарубежных (111) источников. Автор провёл всесторонний анализ известных механизмов развития и прогнозирования нарушенной остеорепарации, делая акценты на пробелах в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» достаточным образом отражена информация о изучаемых группах и применяемых клинических, лабораторных и инструментальных методах. Во время проведения исследования неукоснительно соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской

Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. № 266. Данное диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России (протокол №104 от 11.11.2020 года).

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 5 частей. Результаты работы изложены последовательно и логично.

В четвертой главе приведён подробный, последовательный и обоснованный разбор и обсуждение собственных результатов исследования, и сопоставление последних с работами других авторов.

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

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Данная работа написана грамотно, лаконично, однако в работе встречаются единичные грамматические и орфографические ошибки, которые принципиального характера не имеют и не влияют на восприятие и значимость диссертационного исследования.

В процессе рецензирования рассматриваемого труда А.Н. Старосельников принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. Имеются ли реальные факторы воздействия на параметры риска замедленной консолидации костной ткани на сегодняшний день?
2. Как затратны исследования в клинической практике по данному вопросу и насколько вероятен в широком использовании комплекс качественного и количественного анализа, предлагаемый соискателем?

Представленные вопросы носят информационный характер и не преуменьшают всех плюсов работы, которые отмечены 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 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

**Официальный оппонент заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.8. Травматология и ортопедия),
профессор,**

Ахтямов Ильдар Фуатович

Дата: 13 мая 2024 г.

**Подпись д.м.н., профессора Ахтямова И. Ф. заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор**



И.Г. Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.
Казань, ул. Бутлерова, д.49;
E-mail: rector@kazangmu.ru; телефон: 8 (843) 236-06-52