

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) 24-08-26
E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru
https://mir.ismu.baikal.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ИГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор



И.В. Малов

2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России – о научно-практической значимости диссертации Забелло Трофима Васильевича «Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе первичного остеоартроза тазобедренных суставов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы. Данная тема в современном мире является, безусловно, актуальной в связи с широкой распространенностью заболевания первичного остеоартроза тазобедренных суставов. Показано, что в развитии вторичных остеоартрозов (диспластический, ревматоидный, подагрический и пр.) немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, однако изучение влияния генетических факторов в развитии первичного остеоартроза не достаточно отображено в отечественной и зарубежной литературе. Углубление знаний о клеточных и молекулярных механизмах развития и прогрессирования данного патологического процесса 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 провести соответствующую терапию для предотвращения развития заболевания или снижения тяжести его протекания.

Диссертация Т.В. Забелло посвящена определению роли генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул (*TNF α -308G>A*, *TGF β ₁-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL-4-589C>T*, *FCGR2A166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *DEFB1-20G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro*) в патогенезе первичного остеоартроза тазобедренных суставов.

Автор поставил целью исследования изучить патогенетическую и прогностическую роль полиморфизма генов некоторых иммунорегуляторных молекул в развитии первичного остеоартроза тазобедренных суставов, что, в конечном итоге, позволит выявить персонализированную прогностическую роль изучаемых показателей в развитии первичного остеоартроза тазобедренных суставов.

В связи с этим диссертационная работа Т.В. Забелло является современной в теоретическом и практическом отношении.

Научная новизна исследования. Впервые установлено, что при развитии первичного коксартроза выявлена более высокая частота носительства генотипов -166Arg/Arg гена *FCGR2A-166His>Arg*, -52A/A гена *DEFB1-52G>A*, -20A/A гена *DEFB1-20G>A*, -589T/T гена *IL-4-589C>T*, -753Arg/Arg гена *TLR2-753Arg>Gln*. Распределение частот аллелей и генотипов генов *TNF α -308G>A*, *TLR6-249Ser>Pro*, *TGF β ₁-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T* не отличалось у пациентов в группе с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов и группе контроля.

Отмечено, что увеличение содержание цитокинов (TNF- α , IL-1 β) в сыворотке крови зависит от наличия генотипа *IL4589TT*, *DEFB120AA* и *FCGR2A166HisHis*, а уменьшение уровня интерлейкинов от носительства генотипа *FCGR2A166HisHis* (IL-4 и IL-10) и генотипа *TLR6249SerPro* (IL-10).

Показано, что комплексное носительство генотипов - *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* x *IL-4589TT* у больных с первичным коксартрозом значительно увеличивает содержание цитокинов ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) в сыворотке крови.

Доказано, что комбинация полиморфизмов генов - *FCGR2A* (*His166A*), *DEFB1* (*G52A*), *DEFB1*(*G 20A*), *IL-4* (*C589 T*) позволяет предвидеть развитие коксартроза при наличии как минимум одной их мутантной гомозиготы, а при одновременном носительстве 4 мутантных гомозигот исследуемых полиморфизмов, отмечается более раннее развитие заболевания (до 40 лет) и его быстрое прогрессирование.

Научная новизна подтверждена патентом на изобретение РФ № 2646456.

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость работы заключается в расширении знаний о генетических факторах патогенеза первичного остеоартроза тазобедренных суставов. Носительство мутантного генотипа -166Arg/Arg гена *FCGR2A-166His>Arg*, генотипа -52A/A гена *DEFB1-52G>A*, генотипа -20 A/A гена *DEFB1-20G>A* и генотипа -589T/T гена *IL-4-589C>T* у резидентов является фактором риска развития первичного коксартроза. Выявление данных генетических предикторов позволит проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития заболевания. Проведенные исследования помогут осуществить диагностику доклинических стадий заболевания, добиться продолжительного улучшения или выздоровления пациента, а также даст возможность длительно избегать оперативного лечения, что повысит период трудоспособности.

Общая характеристика работы. Работа Т.В. Забелло построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 118 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. Первоначально выполнено определение частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов у резидентов без патологии суставов и пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов. Следующим этапом изучено влияние полиморфизма генов *TNF α -308G>A*, *TGF β ₁-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL-4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *DEFB1-20G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro* и их комбинаций на концентрацию цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) в сыворотке крови у больных с первичным коксартрозом и практически здоровых лиц. В дальнейшем, на основании полученных результатов, выявлена персонализированная прогностическая роль изучаемых показателей в развитии первичного остеоартроза тазобедренных суставов. 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 комплекса современных унифицированных методов. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения, все положения убедительно документированы таблицами и рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Разработка научно обоснованного персонализированного способа прогнозирования развития первичного коксартроза, имеет важный практический результат, так как его применение позволит осуществлять проведение превентивных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение данного заболевания на стадии доклинических проявлений.

По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений, в основном, на региональном уровне. Так, результаты

исследований внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, 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 современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза коксартроза, но и в клинической практике травматологов-ортопедов при оказании помощи пациентам с заболеваниями суставов.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию работы. По результатам исследования опубликовано 10 печатных работ: из них 1 статья в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 из них – в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS и 1 патент на изобретение РФ.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

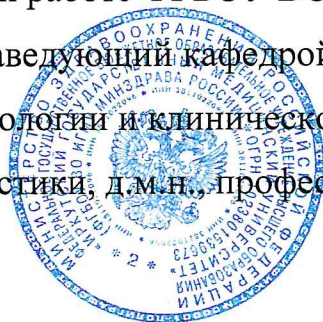
Заключение. Диссертация Забелло Трофима Васильевича «Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе первичного остеоартроза тазобедренных суставов», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой впервые установлена важная патогенетическая роль рассматриваемых полиморфизмов генов и иммунорегуляторных молекул в развитии первичного коксартроза, на основании полученных данных разработан персонифицированный способ его прогнозирования. Полученные данные имеют существенное значение для патологической физиологии в частности и медицинской науки в целом.

Таким образом, научный труд Т.В. Забелло отвечает требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию Т.В. Забелло обсуждался и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России «22» апреля 2020 г. (протокол № 9).

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



И.Ж. Семинский

Подпись Семинского И.Ж. удостоверяю
Специалист по кадровой работе _____
В.И. Велуцкий
«12» 05 2020 г.

