

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационное исследование Забелло Трофима Васильевича «Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе первичного остеоартроза тазобедренных суставов», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы исследования. Актуальность представленной темы обусловлена высоким процентом развития остеоартроза тазобедренных суставов в современном мире. Высокая частота хирургического лечения закономерно повышает теоретический и практический интерес к дальнейшему изучению и уточнению механизмов развития данного заболевания. Лечение уже развившегося заболевания требует больших экономических затрат, вследствие чего разработка методов доклинической диагностики, а особенно персонализированных, приобретает всё большую актуальность и является одним из приоритетных направлений развития современной медицины, вследствие чего, представленная работа, безусловно, актуальна.

Оценка структуры диссертации, языка и стиля изложения научного материала

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

Диссертация изложена на 118 страницах, хорошо иллюстрирована и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций 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 (88) и зарубежных (116) источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие механизмы развития и прогнозирования идиопатического остеоартроза, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» основательно представлены изучаемые группы и применяемые методы (клинические, лабораторные, инструментальные). При использовании различных методов исследований 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» от 24.12.2014 г. протокол № 69.

Глава «Собственные исследования» состоит из 4 частей. Результаты изложены автором последовательно, логично. Кроме того, для улучшения восприятия материал представлен 30 таблицами и 6 рисунками.

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

Представленная работа соответствует формуле специальности патологическая физиология, а именно п. 2, п. 5, п. 6, п. 8 и п. 9 паспорта специальности 14.03.03 – 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.

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.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале - 100 пациентов и 100 практически здоровых лиц. В диссертации использован необходимый спектр современных методов исследований, позволивший решить поставленные задачи. Обработка полученных результатов проведена с использованием адекватных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

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

Материалы диссертации опубликованы в 10 печатных работах: из них 1 статья в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК, 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus, 1 патент на изобретение РФ.

Научная и практическая значимость полученных результатов исследования и рекомендации по дальнейшему их использованию

Научная новизна диссертационного исследования неоспорима и заключается в том, что у больных с развившимся первичным коксартрозом

впервые установлена 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 содержания 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 (TNF α , IL-1 β) 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

Практическая значимость представленной диссертации не вызывает сомнений и заключается в том, что автором расширены знания о иммуногенетических факторах патогенеза идиопатического коксартроза. Носительство 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 идиопатического остеоартроза тазобедренного сустава. Выявление данных генетических предикторов позволит проводить ряд профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания. Проведенное исследование поможет осуществить диагностику ранних стадий заболевания, добиться продолжительного улучшения пациента, а также даст возможность избежать оперативного лечения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации:

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры патологической физиологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Кроме того, полученные данные могут найти широкое применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения кругозора травматологов-ортопедов, хирургов и специалистов других 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.

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 диссертации представлен значительный объем информации о структуре остеоартроза тазобедренных суставов у пациентов в Забайкальском крае, полученной на основании ретроспективного анализа медицинских карт больных с коксартрозами, наблюдавшихся в период с 2013 года по 2016 год. Однако, данный раздел работы не являлся задачей настоящего исследования, не представлен в выводах диссертации.

В процессе рецензирования рассматриваемого труда Т.В.Забелло возникли следующие вопросы:

1. В работе установлено, что носительство некоторых генотипов ассоциировано с более высокой или более низкой концентрацией цитокинов. Прошу пояснить возможные механизмы опосредованного влияния исследованных полиморфизмов на уровень цитокинов? Что имеет первичное значение в развитии идиопатического остеоартроза тазобедренных суставов: их травматическое повреждение или генетическая детерминация развития заболевания и активного течения воспалительного процесса, приводящего к деструкции сустава?

2. В практической значимости автор указывает, что проведенное исследование поможет осуществить диагностику ранних стадий заболевания, добиться продолжительного улучшения или выздоровления пациента. Возможно ли полное выздоровление при данном заболевании на фоне консервативного лечения и изменения образа жизни?

3. Какие методы профилактики возможны при выявлении генетического риска развития коксартроза у здоровых людей?

Представленные вопросы носят дискуссионный характер и не преуменьшают всех плюсов работы, о которых было отмечено выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Забелло Трофима Васильевича «Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе первичного остеоартроза тазобедренных суставов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной

задачи по расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития остеоартроза тазобедренных суставов, имеющей важное значение для патологической физиологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.2018 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент кафедры патологической
физиологии и клинической
патофизиологии Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

«27» мая 2020 г.

Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел. +7 (383) 225-39-78, e-mail: newsib54@gmail.com.



Шилов Сергей
Николаевич

