

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

  
А.Е.Кобызев

«28» ноября 2018 года



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» выполнена в лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»).

В 2014 году Выхованец Е.П. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганский государственный университет» по специальности «Химия».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 г. «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

С 01.09.2014 года по 31.08.2018 являлась очным аспирантом в «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Научный руководитель:

- *Лулева Светлана Николаевна*, доктор биологических наук, профессор, работает в должности заведующей лаборатории биохимии «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

**Личное участие автора в получении научных результатов.**

Личный вклад соискателя состоит в получении ею исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе. В диссертации, где присутствует заимствование материалов или отдельных результатов, имеются ссылки на автора и источник заимствования, а также ссылка на результаты научных работ, выполненных в соавторстве. Во всех печатных работах, выполненных в соавторстве, Выхованец Е.П. самостоятельно подготовила основные фрагменты публикаций.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Проверка первичной документации проведена комиссией в составе: председатель комиссии - в.н.с. лаборатории биохимии, д.б.н., Стогова М.В., и членов комиссии: в.н.с. лаборатории биохимии, д.б.н., Матвеева Е.Л., в.н.с. лаборатории коррекции деформаций и удлинения конечностей, д.м.н. Новиков К.И. (в соответствии с приказом № 9). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 26.11.2018 г.

**Актуальность проблемы.** Актуальность изучаемой проблемы обусловлена тем, что наследственные формы патологий опорно-двигательного аппарата представляют серьезную социальную проблему. Восстановление опорной функции является одной из актуальнейших задач врачей и ученых разных специальностей. Патогенез наследственных костных заболеваний – сложная проблема, в которой до сих пор много неясного. Для объяснения причин патофизиологических нарушений, при врожденных заболеваниях опорно-двигательного аппарата все чаще обращают внимание на исследование роли

факторов роста, а также маркеров остеогенеза. Регуляция и действие факторов роста очень сложны, но имеют большое значение для понимания механизмов развития наследственных патологий опорно-двигательной системы.

**Новизна.** Впервые установлено, что содержание факторов роста IGF-1 и IGF-2 не отличается по половому признаку у условно здоровых детей и взрослых. Концентрация IGF-1 изменяется в зависимости от возраста. Впервые показано, что фактор роста TGF- $\beta$ 2 отличается по половым признакам только в раннем возрасте у здоровых детей. Фактор роста TGF- $\alpha$  в сыворотке крови условно здоровых лиц различается по половому признаку только в период старшего школьного возраста. Концентрация фактора роста SCF изменяется по половому признаку в двух периодах: переходный и дошкольный, в то время как рецептор данного фактора sR SCF отличается только в раннем взрослом периоде.

Впервые установлено, что в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом до оперативного вмешательства наибольшие изменения обнаружены для сосудистых факторов роста, таких как VEGF-A и его рецептор VEGF-R2, FGF-basic. Наименьшую концентрацию до оперативного вмешательства имеют рецептор VEGF-R3 и фактор роста TGF- $\beta$ 2. В крови больных с врожденным ложным суставом маркер резорбции костной ткани – CrossLaps и кислая фосфатаза имеют низкие значения, отмечается высокое содержание неорганического фосфата.

Впервые установлено, что у пациентов с несовершенным остеогенезом в сыворотке крови высокое содержание факторов роста: VEGF и его рецептора VEGF-R2, FGF-basic, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\alpha$  и рецептора sR SCF. Выявлено низкое содержание фактора TGF- $\beta$ 2 и рецептора VEGF-R3.

Впервые показано, что в крови у пациентов с фосфат-диабетом высокая концентрация факторов VEGF, VEGF-A, TGF- $\beta$ 1, SCF и рецептора VEGF-R2, и низкие значения у фактора FGF-basic и рецептора VEGF-R3.

Результаты получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Представленные результаты диссертационной работы Е.П. Выхованец позволяют рекомендовать внедрение исследования концентрации факторов роста и их рецепторов условно здоровых детей и взрослых позволит выявить половые и возрастные отличия в сыворотке крови, которые могут быть использованы при обработке данных различного рода патологий; мониторинга отслеживания определенных показателей факторов роста и маркеров остеогенеза, позволит выявить процессы, связанные с нарушением ремоделирования костной ткани. Полученные данные могут быть включены в учебные программы на кафедрах патофизиологии, физиологии, биохимии, патологической химии медицинских вузов и биологических факультетов университетов, а также на факультетах повышения квалификации врачей.

**Ценность научных работ соискателя.** Научные работы Евгении Петровны опубликованы в центральных и региональных изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых, занимающихся проблемами патофизиологического, биохимического и физиологического характера, в практике работы врачей-травматологов-ортопедов, биохимиков, в учебном процессе.

**Внедрение в практику.** Материалы исследования используются в научно-исследовательской деятельности лаборатории биохимии и клинико-диагностической лаборатории центра Илизарова, в курсах лекций по биохимии и молекулярной биологии и в спецкурсах «Вопросы медицинской экологии и патохимии», «Биомедицинская химия в экологии и экспертизе» для студентов направления «Биология» и «Фундаментальная и прикладная химия» факультета естественных наук Курганского государственного университета.

**Специальность, которой соответствует диссертация.** По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений, диссертационная работа Выхованец Евгении Петровны на тему «Остеотропные факторы роста и маркеры

остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» полностью соответствует заявленной специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 6 в изданиях, рецензируемых ВАК, выпущено 1 справочное пособие. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

**Наиболее значимые публикации:**

Научные публикации в изданиях из списка Scopus:

1. Выхованец, Е.П. Вазодилаторный эффект сосудистых факторов роста (VEGF) в условиях формирования костной ткани методом дискретной тракции при врожденной сегментарной патологии / *Е.П. Выхованец*, Т.И. Долганова, С.Н. Лунева, Д.Ю. Борзунов // *Гений ортопедии*. – 2018. – Т. 24, № 2. – С 209 - 215.

2. Выхованец, Е.П. Факторы роста семейства TGF- $\beta$  в крови больных ахондроплазией на этапах ортопедического лечения / *Е.П. Выхованец*, Н.В. Сакулин, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, О.В. Климов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 70-76.

3. Выхованец, Е.П. Концентрация некоторых остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови соматически здоровых детей и взрослых / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина // *Физиология человека*. – 2018. – Т. 44, № 6. – С. 1-7.

Научные публикации в изданиях из списка ВАК:

1. Выхованец, Е.П. Оценка изменения концентрации ряда факторов роста семейства TGF в сыворотке крови на этапах дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова / *Е.П. Выхованец*, Н.В. Сакулин, С.Н. Лунева, О.В. Климов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2017. – Т. 24, № 1. – С. 187-190.

2. Выхованец, Е.П. Показатели минерального обмена в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах лечения по методу индуцирующей мембраны / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, А.И. Митрофанов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – С. 17-18.

3. Выхованец, Е.П. Содержание некоторых остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, Э.Р. Мингазов, А.В. Попков // *Сибирский научно медицинский журнал*. – 2018. – Т. 38, № 3. – С. 59-65.

**Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя.**

Диссертационная работа Выхованец Е.П. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.03 – патологическая физиология, т.к. в исследовании выявлено, что динамика сывороточного содержания факторов роста и маркеров остеогенеза в послеоперационном периоде у пациентов с фосфат-диабетом указывает на патологическое ремоделирование костной ткани, связанное с нарушением клеточно-молекулярных механизмов, обеспечивающих морфо-функциональный гомеостаз костной ткани; сывороточные концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза в послеоперационном периоде у пациентов с несовершенным остеогенезом указывают на нарушения процессов костного ремоделирования, которые выражаются в расстройстве остеокласт – остеобластного взаимодействия; у пациентов с врожденным ложным суставом происходит замедление процессов репаративного остеогенеза. Диссертационная работа Выхованец Е.П. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация «Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» Выхованец

Евгении Петровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Присутствовало на заседании 29 членов комиссии. Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет чел., протокол № 1 от 27 сентября 2018 года.

Председатель проблемной комиссии  
«РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ,  
д.м.н.

Д.Ю. Борзунов

Подпись Д.Ю. Борзунова заверяю  
Ученый секретарь «РНЦ «ВТО»  
им. акад. Г.А. Илизарова», МЗ РФ  
к.б.н.



Е.Н. Овчинников