

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 1)

г. Екатеринбург

28 марта 2018 г.

Председатель - Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор

Секретарь - Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

«Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы», представленной **Выхованец Е.П.** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Научный руководитель:

- Лунева С.Н., д.б.н., профессор

Официальные оппоненты:

- Накоскин А.Н., д.б.н.
- Цейликман О.Б., д.м.н., доцент

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск)

Председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Глубокоуважаемые члены дис. совета, из 21 члена дис. совета на сегодняшнем заседании присутствуют 17 человек. Из них, 8 докторов наук по специальности 14.03.03 – патофизиология, биологические науки, по специальности 14.03.03 — клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки – 9 человек.

Персонально присутствуют:

1.	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
2.	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
3.	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
4.	Бейкин Яков Борисович	д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки
5.	Бельтюков Евгений Кронидович	д.м.н., 14.03.09, медицинские науки
6.	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
7.	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
8.	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
9.	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
10.	Ковальчук Людмила	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки

	Ахметовна	науки
11.	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки
12.	Мальчиков Игорь Александрович	д.м.н., 14.03.09, медицинские науки
13.	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки
14.	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
15.	Цывьян Павел Борисович	д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки
16.	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
17	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки

Отсутствует по уважительным причинам 4 человека: Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 14.03.03, биологические науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Филимонкова Нина Николаевна, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Таким образом, сегодняшнее заседание правомочно, кворум есть. Позвольте считать заседание дис. совета открытым и приступить к защите диссертации.

Объявляется публичная защита диссертации соискателя *Выхованец Евгении Петровны* **«Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы»**, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Работа выполнена в лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика

Г.А. Илизарова» Минздрава России (далее – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России).

Научный руководитель – **Лулева Светлана Николаевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Накоскин Александр Николаевич**, доктор биологических наук, профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» Минобрнауки РФ (г. Курган);

- **Цейликман Ольга Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (г. Челябинск).

Ведущая организация – **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России** (г. Ижевск).

Пожалуйста, слово Ирине Александровне, ученому секретарю для обзора основных документов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в деле есть заявление Выхованец Е.П. от 28 ноября 2018 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите; личный листок по учету кадров, заверенный в отделе кадров ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (*листок прил.*); копия диплома специалиста об окончании Курганского государственного университета в 2014 г. по специальности «Химия», присвоена квалификация «химик»; копия диплома бакалавра об окончании того же университета по направлению подготовки «Юриспруденция», присвоена квалификация «бакалавр». Также имеется копия диплома об окончании аспирантуры в ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России от 19 июля 2018 года, направление подготовки – биологические науки, направленность –

биохимия. Присвоена квалификация – Исследователь. Преподаватель-исследователь; копия сертификата о присутствии на 93-м Конгрессе Францисканского общества ортопедической и травматологической хирургии, где была награждена за свою работу (Париж, Дворец Конгрессов, 12-15 ноября 2018 г.).

В деле есть удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов в аспирантуре, оценки за экзамены: биохимия – «отлично», история и философия науки (биологические науки), английский язык – «хорошо»; справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности «патологическая физиология», выдана в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН, оценка – «хорошо».

Кандидатская диссертация Выхованец Е.П. размещена на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН – 23 ноября 2018г., автореферат кандидатской диссертации размещен на сайте нашего института – 25 декабря 2018 г., информация о размещении представлена. В аттестационном деле есть объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации Евгении Петровны на сайте ВАК – 25 декабря 2018 г.

В деле имеется информационная справка о Выхованец Е.П. (сведения о научном руководителе, выпускающей организации, членах комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах), диссертация и автореферат на правах рукописи, размещена на сайте Института. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 83,42 %, диссертации – 87 %. Диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в научную библиотеку УрО РАН за два месяца до защиты – 25 января 2019 года.

Имеется информация о внедрении результатов диссертационного исследования: справка и 2 акта о внедрении результатов научного исследования соискателя:

– в учебный процесс:

факультета естественных наук Курганского государственного университета Минобрнауки России: включены в курсы лекций по биохимии и молекулярной биологии, в спецкурсы «Вопросы медицинской экологии и патохимии», «Биомедицинская химия в экологии и экспертизе» для студентов направления «Биология» и «Фундаментальная и прикладная химия». Справка подписана деканом естественного факультета Курганского государственного университета, доцентом, к.х.н. Шаровым А.В.

– в практику работы:

○ клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Акт утвержден зам. директора по научной работе, д.м.н. Борзуновым Д.Ю.

○ лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Акт утвержден зам. директора по научной работе, д.м.н. Борзуновым Д.Ю.

Представлен список научных трудов по теме диссертации - 22 наименования, в том числе, публикаций в рецензируемых ВАК изданиях – 6, справочное пособие – 1.

Автореферат диссертации разослан 11 февраля 2019 года в 44 организации, из них 6 обязательных адресов и 38 дополнительных.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093).

Разрешите зачитать **характеристику**.

Выходившая Евгения Петровна окончила в 2014 году Курганский государственный университет по специальности «химик». Опубликовала 9 статей за время обучения, неоднократно награждалась грамотами и дипломами за победу в различных конкурсах. В 2015 году окончила также Курганский государственный университет по специальности «юриспруденция». В 2014 году была принята в очную аспирантуру ФГБУ

«РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России по направлению «биологические науки». За время обучения зарекомендовала себя как знающий, инициативный, ответственно относящийся к поставленным перед ней задачам аспирант. Она освоила основные лабораторные методы исследования, успешно сдала кандидатские экзамены. В 2019 году принята на работу специалистом лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова». Научные исследования проводились на базе лаборатории биохимии этого центра. Был собран клинический материал по исследованиям факторов роста и маркеров остеогенеза у пациентов с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы. Основные положения работы докладывались на региональных, российских и международных конференциях. По материалам диссертационного исследования опубликованы 22 работы, в том числе 6 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, 1 справочное пособие. В настоящее время опубликованы еще 2 статьи диссертантки, которые в автореферат не были включены: 1) Содержание некоторых остеотропных факторов роста маркеров остеогенеза и биологически активных молекул в крови пациентов с врожденным ложным суставом голени при ортопедическом лечении с использованием комбинированных технологий // Биомедицинская химия. 2018. Т.64, № 6. С.525-533; 2) Concentration of Selected Osteotropic Growth Factors and Markers of Osteogenesis in the Blood of Somatically Healthy Children and Adults // Human Physiology. 2019. Vol.45, No.1. P.97-103. Оба журнала включены в международную систему данных Scopus.

Евгения Петровна постоянно участвует в конкурсах, так, в 2015 году она заняла первое место в программе «УМНИК-2015», по направлению «Медицина будущего». В 2016 году стала лауреатом городской молодежной премии «За высокие достижения в науке». В 2017 – выиграла региональный конкурс на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых Курганской области. В этом же году заняла второе место в 6-м международном интеллектуальном конкурсе «Discovery Science: University –

2017». В 2018 году стала лауреатом международной премии So.F.C.O.T в Париже.

По своим личным и деловым качествам Евгения Петровна является ответственным исследователем, обладает творческим мышлением, проявляет инициативу при решении поставленных задач.

Характеристика дана для представления к нам в Совет.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Есть ли вопросы к секретарю? Нет. Евгения Петровна, Вам предоставляется слово для доклада.

Выхованец Е.П. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо. Пожалуйста, ваши вопросы, уважаемые члены дис. совета.

Чистякова Г.Н., д.м.н., проф. Уважаемая Евгения Петровна, в начале доклада Вы очень подробно рассказали про группу здоровых и показали различия между полом и возрастом. Но при этом, когда Вы характеризуете группы пациентов с патологиями, Вы не характеризуете их возраст, сколько женщин и мужчин было. И далее суммарно сравниваете эти группы пациентов с патологиями с условно здоровыми. Как Вы проводили сравнения этих групп? С общей массой референсной группы?

Выхованец Е.П. Уважаемая Гузель Нуховна, значение любых показателей можно представить в относительных и абсолютных числах. Все значения и условно здоровых, и пациентов с патологиями мы получили в относительных числах. Однако для большей наглядности мы представили их на слайдах в абсолютных значениях, принимая значения референсной группы за 100 %, а показатели, полученные от каждого конкретного больного, сравнивали со значениями референсной группы, соответствующего пола и возраста.

Чистякова Г.Н., д.м.н., проф. То есть, если возраст больного был 3 года, Вы сравнивали со значением 3-х летнего здорового ребенка?

Выхованец Е.П. Уважаемая Гузель Нуховна, да, Вы совершенно правы.

Цывьян П.Б. д.м.н., проф. Евгения Петровна, спасибо за интересное сообщение. У меня несколько вопросов.

1. У Вас диссертация называется «...факторы роста при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы». У Вас три основных патологии: врожденный ложный сустав, несовершенный остеогенез и фосфат-диабет, скажите, пожалуйста, эти заболевания наследственные, они связаны с генетической патологией, иначе говоря, есть ли какие-то полиморфизмы, которые влияют на гены или же эти заболевания возникли в результате эпигенетических повреждений? То есть, какие из этих патологий являются генетическими, а какие нет?

Выхованец Е.П. Уважаемый Павел Борисович, врожденный ложный сустав – патологическое состояние костной ткани, которое проявляется неравносостью длины конечностей. По данным мультиспиральной компьютерной томографии и гистологическим данным выявлено, что в зоне псевдоартроза изменяется архитектоника костной ткани. Однако согласно современным источникам литературы не выявлено, какой ген отвечает за данное нарушение. Несвершенный остеогенез – наследственное заболевание костной системы, характеризующееся высокой ломкостью костей. Причиной данного нарушения является мутация гена коллагена A1 и A2, которая приводит к высокой ломкости костей. Фосфат-диабет – наследственное заболевание костной ткани, связанное с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма витамина D: заболевание передается через X-хромосому с мутацией гена PHEX, который ответственен за усвоение витамина D.

Цывьян П.Б., д.м.н., проф. 2 вопрос. У Вас достаточно большой набор факторов роста, рецепторов к ним, известно, что если говорить о сосудистых факторах роста, VEGF является проангиогенным, а вот рецептор к нему считается антиангиогенным. Вы как-то анализировали соотношение проангиогенных и антиангиогенных, есть между ними какая-то рецепторная

зависимость? Интересно, что он делает: стимулирует или, наоборот, тормозит?

Выхованец Е.П. Уважаемый Павел Борисович, позвольте мне вернуться к одному из слайдов. Нам удалось разработать схему влияния факторов роста и их рецепторов на репаративный остеогенез. Согласно разработанной схеме после травмы вокруг костных отломков формируется первичная гематома, состоящая из элементов периферической и интрамедуллярной крови, а также клеток костного мозга. Повреждение инициирует острый воспалительный ответ, необходимый для формирования костной мозоли. За воспалительную реакцию ответственен васкулярноэндотелиальный фактор роста и его рецептор. Таким образом, для того, чтобы проанализировать воспалительную реакцию у наших пациентов, мы должны совместно анализировать и фактор роста, и его рецептор, из-за того, что данный фактор роста согласно литературным источникам работает совместно с рецептором в воспалительной реакции.

Цывьян П.Б., д.м.н., проф. Понятно, что очень сложная картина наблюдается у пациентов с Вашими патологиями. Все-таки хотелось бы услышать Ваше мнение: как Вы считаете – вот те изменения, которые происходят с факторами роста, они лежат в основе данной патологии, есть ли причинно-следственная связь? Либо имеются параллельные изменения?

Выхованец Е.П. Уважаемый Павел Борисович, безусловно, влияет на концентрацию факторов роста и маркеров остеогенеза вид оперативного вмешательства. Ключевым моментом является то, что пациентам, после третьих суток от оперативного вмешательства не давали фармакологических препаратов. Поскольку мы обнаружили, что у всех трех групп наблюдались значительные изменения в концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза в сыворотке крови, необходимо более глубоко изучать патогенез и причину данных заболеваний. Достаточно проблематично сравнить данные патологии, поскольку причина нарушения заболевания у всех разная.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Давайте рассмотрим 1 положение, выносимое на защиту: «В крови условно здоровых детей и взрослых в зависимости от возраста отличается содержание...», Вы можете сформулировать динамику – как с возрастом меняются данные показатели?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, на сегодняшний день из литературных источников известно, что трансформирующий фактор роста – бета изменяется в зависимости от возраста. Многие авторы даже считают, что трансформирующий фактор является фактором старения, т.е. с возрастом данный показатель должен снижаться. Мы получили аналогичные данные от условно здоровых лиц. Также инсулиноподобный фактор роста 1-го типа максимален в период полового созревания, по данным Вандервуда (2013), мы также получили аналогичные результаты по данному фактору роста. Однако на сегодняшний день очень мало литературы по этому вопросу, и неизвестно как изменяются факторы роста согласно возрасту.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Как формировались группы больных? По какому принципу?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, врожденный ложный сустав, несовершенный остеогенез и фосфат-диабет являются системными, врожденными наследственными патологиями. Механизм нарушения, до сих пор не выявлен, именно поэтому в большинстве случаев ортопедическое лечение оказывается малоэффективным. А также в нашей работе мы хотели проанализировать три основные компоненты: минеральную компоненту – пациентов с фосфат-диабетом, органическую – пациентов с несовершенным остеогенезом и нарушение структур костной ткани – пациентов с врожденным ложным суставом. Именно поэтому мы выбрали данные патологии.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Вы рассмотрели пациентов с несовершенным остеогенезом, целых 3 нозологические единицы: с нарушением коллагена 1 типа и 2 типа. Если Вы берете эту

группу, то, по крайней мере, Вы берете 3 нозологические группы. В каком соотношении они находились и какие нозологические группы Вы брали?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, все пациенты с несовершенным остеогенезом характеризуются по 4-му В типу согласно классификации Sillinc, т.е. пациенты с нарушением коллагена 1 типа.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Что касается ложного сустава, насколько я помню – это вообще не нозологическая единица, это общее название трех разных патологий: нейрофиброматоз, миелодисплазия и фиброзная дисплазия. Ложный сустав – это не болезнь, а рентгенологическая картина. Тот же самый вопрос по этим названиям, что Вы подразумеваете?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, все пациенты с врожденным ложным суставом были с нейрофиброматозом 1 типа.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Ну вот так и надо было написать и отразить это.

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, у нас на слайде, когда мы говорили о пациентах с врожденным ложным суставом, мы предоставили рентгенограммы, где у нас был написан диагноз: врожденный ложный сустав, нейрофиброматоз 1 типа.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Каким образом осуществился контроль за регенерацией?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, этапы репаративного остеогенеза мы рассматривали согласно данным, полученным Sluginoy A.S. (2016) и Довгалевиц И.И. (2017), которые выделили 4 стадии репаративного остеогенеза. На основании публикаций авторов: Калиниченко С.Г., Матвеевой Н.Ю., Костива Р.Е., Marsella R. и др. – нам удалось создать схему влияния факторов роста на репаративный остеогенез. И согласно данной схеме мы рассматривали, как влияют факторы роста на каждую из изучаемых нами патологий.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. То есть показатели регенерации Вы рассматривали на основании факторов роста?

Выхованец Е.П. Уважаемый Валерий Александрович, да, мы рассматривали влияние факторов роста на стадии репаративного остеогенеза.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Почему у всех патологий разные этапы забора сыворотки крови?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, прежде чем осуществлять забор биологического материала, мы консультировались с врачами, которые занимаются лечением каждой из изучаемой нами патологии. И совместно с врачами мы разработали этапы забора сыворотки крови у каждой группы. Однако 30-е сутки у нас наблюдаются для всех патологий, так как по мнению травматологов-ортопедов: Бойчука, Попкова, Климова и др., а также согласно литературным источникам, именно 30-е сутки являются ключевыми для течения репаративного остеогенеза.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. У Вас написано «этапы лечения» и «этапы регенерации», как они у Вас соотносятся?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, позвольте мне снова вернуться к одному из слайдов. После травмы вокруг костных отломков идет образование первичной гематомы, повреждение инициирует острый воспалительный ответ, пик его развития приходится на первые семь суток после оперативного вмешательства. Данный этап мы анализировали для пациентов с врожденным ложным суставом и фосфат-диабетом. К 14-й неделе идет образование богатой фибрином хрящевой ткани, данный этап мы наблюдали для пациентов с врожденным ложным суставом. Согласно данным Костива Р.Е., Калиниченко С.Г. и Матвеевой Н.Ю. к 3-4 неделе должно происходить образование зрелой костной ткани – это ключевой этап репаративного остеогенеза. Этот этап у нас есть для всех трех групп пациентов.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Конечно, я бы поспорил с этапами остеогенеза, ведь сначала идет катаболическая фаза, затем идет дифференциация клеток, затем кальцинация и 4 стадия – окончательное формирование кости. Поэтому все фазы идут одновременно, и разделить данные фазы стрелочками невозможно.

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, этапы репаративного остеогенеза: зона травмы, образование первичной гематомы, образование богатой фибрином хрящевой ткани и образование самой костной ткани – мы рассматривали согласно исследованиям двух независимых авторов Sluginoy (2016) и Довгалевиц (2017), которые выделили именно представленные этапы, которые мы отразили на схеме. А влияние каждого фактора роста на репаративный остеогенез мы рассматривали соответственно с исследованиями авторов, каждый из которых занимался исследованием конкретного фактора роста на репаративный остеогенез и выделил его влияние на определенной стадии, согласно определенному времени.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Перечислите мне этапы репаративного остеогенеза.

Выхованец Е.П. 1) зона травмы; 2) образование гематомы, на данной стадии происходит воспаление. Воспалительная реакция включает мигрирующие в очаг воспаления макрофаги, которые секретируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и 6. Фактор некроза опухоли способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеогенных. Следом за образованием первичной гематомы происходит ее преобразование в богатую фибрином хрящевую ткань, 3) образование хрящевой ткани. Реваскуляризация и ангиогенез при эндохондральном остеогенезе сопровождается апоптозом хондроцитов и деградацией внеклеточного матрикса. В зоне перелома происходит гипертрофирование хондроцитов и кальцийфикация внеклеточного матрикса. В дальнейшем начинается вторичная резорбция остеокластами, а остеобласты ремоделируют ее; 4) образование костной ткани.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. У Вас сказано, что происходит задержка на две недели, по сравнению с чем?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, данный вывод был сделан нами для пациентов с врожденным ложным суставом. На сегодняшний день известны контрольные группы для определения маркеров остеогенеза, а контрольные группы на факторы роста неизвестны. Поэтому влияние факторов роста на репаративный остеогенез мы рассматривали согласно литературным источникам.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. То есть согласно литературе на какой день формируются костная ткань?

Выхованец Е.П. Уважаемый Валерий Александрович, согласно данным Костива, Калиниченко и Матвеевой формирование костной ткани приходится на 3-4 неделю после повреждения.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. А у пациентов с врожденным ложным суставом что происходит?

Выхованец Е.П. Уважаемый Валерий Александрович, у пациентов с врожденным ложным суставом на 30-е сутки происходит образование хрящевой ткани.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. На основании чего Вы сделали данные выводы?

Выхованец Е.П. Уважаемый Борис Германович, на 30-е сутки после оперативного вмешательства увеличены факторы роста, которые отвечают за образование богатой фибрином хрящевой ткани, а именно трансформирующие факторы роста и инсулиноподобные факторы роста. Соответственно мы сделали вывод о том, что у пациентов с врожденным ложным суставом происходит образование хрящевой ткани. Согласно данным, полученным Костив, Калиниченко и Матвеевой, это должно происходить на 14-е сутки, а у нас происходит только на 30-е, именно поэтому мы делаем вывод о том, что у пациентов этапы репаративного остеогенеза не нарушены, но течение фаз отсрочено более чем на 2 недели.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Мне непонятно название данных патологий, разве есть именно такие названия по МКБ-10?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, именно такие названия звучат в МКБ-10.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Скажите, в каком проценте у родителей этих детей встречались данные заболевания?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, в 100 % случаев.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Наследование по доминантному типу?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, да, тип наследования – доминантный.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Изучаемые Вами факторы роста являются наследственными маркерами заболевания? На сколько эти факторы роста являются проявлением генетическим?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, для того чтобы ответить на Ваш вопрос, необходимо провести исследование данных факторов роста для лиц с ненаследственными заболеваниями костной системы и на основании полученных данных сравнить пациентов с наследственными заболеваниями и ненаследственными. Поэтому, на данный момент я не могу ответить на Ваш вопрос, поскольку мы не проводили исследования данных факторов роста у пациентов с ненаследственными заболеваниями.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Просто Вы в практических рекомендациях пишете «нужно проводить мониторинг вот этих вот факторов роста для оценки состояния репаративного остеогенеза». А контрольной группы, как Вы сейчас сами сказали, у Вас нет. Поясните мне два последних пункта Ваших практических рекомендаций.

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, в последних двух пунктах практических рекомендаций мы предложили отслеживать наиболее значимые факторы роста, которые мы получили от каждой из

патологий, которые были наиболее изменены и оказывали влияние на репаративный остеогенез, то есть в 7 и 8 пункте мы предлагаем следить за данными показателями.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Я еще раз задам вопрос. Есть в лабораторных тестах такие понятия как специфичность, чувствительность, есть критерии, на основании которых врач-лаборант может выдать данные и сказать – это такое-то заболевание. У Вас нет диапазона нормы, диапазона патологий, специфичности и чувствительности, а Вы предлагаете критерии мониторинга состояния.

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, но мы провели исследования данных факторов роста у контрольной группы лиц, для которых мы определили значения медианы, 25 и 75 квартилей. Иначе говоря, значения по данным факторов роста у здоровых лиц у нас есть. В пунктах 7 и 8 из 25-ти исследуемых показателей мы предложили наиболее значимые, именно те показатели, которые больше всего изменялись.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Скажите, пожалуйста, Вы РОК-анализ проводили?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Владимирович, нет, мы его не проводили.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Все заявившиеся задали вопросы, есть ли еще вопросы, коллеги? Достаточно? Достаточно. Объявляется технический перерыв.

Технический перерыв. После перерыва.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Продолжаем нашу работу. Уважаемые коллеги, в соответствии с регламентом слово предоставляется научному руководителю, пожалуйста, Светлана Николаевна.

Научный руководитель, д.б.н., проф. Лунова С.Н. Оглашает положительный отзыв. Уважаемый председатель, уважаемые члены совета, прежде всего разрешите поблагодарить совет за возможность представлять

диссертацию в вашем совете, это очень приятно и почетно. Что касается аспиранта, Евгения Петровна пришла на первый курс, полная энтузиазма и с очень большой работоспособностью, но с удовлетворением хочу сказать, что она не растеряла за 4 года ни то, ни другое. Ей пришлось выполнять огромную работу, мало того, когда мы планировали эту диссертацию, то деньги бюджетные выделились именно на исследование наследственных заболеваний. Для нас это было очень ответственно, дело в том, что Евгения Петровна не могла загубить ни одного набора реагентов. Она довольно быстро освоила методы, при этом все анализы она проводила сама. Проблемы возникали при заборе крови, потому что, несмотря на то, что все родители и пациенты подписывали информированное согласие, конечно, родителям было жаль своих детей, которым 1 - 3 года, для регулярного забора крови, потому что забор был большой: и факторы роста, и маркеры остеогенеза. Поэтому Евгении Петровне приходилось ходить, убеждать родителей, практически каждого «водить за ручку» в процедурную для того, чтобы осуществить забор. Потом мы столкнулись с такой проблемой – отсутствием нормативных значений. Евгении Петровне приходилось контактировать с тренерами спортивных школ, работать в детской больнице Красного Креста, сидеть на приеме с докторами-педиатрами, терапевтами, для того, чтобы отбирать здоровых детей, уговорить родителей на дополнительный забор крови, т.е. ей пришлось проявить еще и организаторские способности. Хотелось бы отметить, что Евгения Петровна принимала участие в различных конкурсах, причем, если кого-то приходилось заставлять, то она на все предложения реагировала очень быстро, делала все максимально и никогда не останавливалась на достигнутом. При этом ее энтузиазм распространялся на сферу не только научных работ, она была волонтером у нас и на Илизаровских чтениях, если нужно было писать диктант на французском языке, причем, Евгения Петровна говорит на английском языке, она садилась и учила французский язык. Она пришла с огромным интересом к работе и с таким интересом мы

работаем с ней до сих пор. Она ни разу не сказала «я не могу, я не хочу, я болею», для нее все было на втором плане. Все эти качества, в первую очередь, трудолюбие позволили ей выполнить эту работу, ну и, конечно, ее бойцовские качества, которые вы сегодня оценили. Благодарю за внимание (*отзыв прил.*).

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо, Светлана Николаевна, слово ученому секретарю для обзора поступивших отзывов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в деле есть заключение выпускающей организации – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, размещено на сайтах ЕГИСМ и Института иммунологии и физиологии УрО РАН – 25.12.2018 (*прил.*). В заключении отмечено, что диссертационная работа Выхованец Е.П. по актуальности и новизне результатов и научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Рекомендована к защите, заключение принято на заседании проблемной комиссии центра им. акад. Г.А. Илизарова. Председатель комиссии доктор медицинских наук – Борзунов Дмитрий Юрьевич, отзыв утвержден исполняющим обязанности директора, доктором медицинских наук Кобызовым А.Е.

Оглашает положительный отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск), приславшей свое согласие и сведения, отзыв размещен на сайтах ЕГИСМ и ИИФ УрО РАН – 28.02.2019. Отзыв подписала д.м.н., проф. *Брындина Ирина Георгиевна*, заведующая кафедрой патофизиологии и иммунологии университета, утвердил и.о. ректора, д.м.н. *Шкляев А.Е.* В отзыве ведущей организации есть вопрос, а также имеется ряд замечаний:

«На с. 71 указано, что «По результатам нашего исследования было обнаружено, что у пациентов с врожденным ложным суставом голени чередование стадий репаративного остеогенеза не нарушено, однако течение фаз репаративной регенерации замедлено, восстановление костной ткани происходит отсрочено более чем на 2 недели».

Вопрос: с чем сравнивали динамику восстановительного процесса, и какие пациенты были в группе контроля?

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Евгения Петровна, ответьте на вопрос.

Выхованец Е.П. На сегодняшний день известны группы сравнения на определение маркеров остеогенеза – щелочной и кислой фосфатазы. В качестве групп сравнения использовали данные, полученные авторами: Бойчук, Климовой, Новиковой, Попковой об условно здоровых с неосложнёнными травмами. Авторы изучали фазы репаративного остеогенеза у здоровых лиц с травматическими болезнями, полученные данные уже опубликованы в многочисленных статьях, монографиях. К сожалению, факторы роста пока остаются неисследованными, поэтому этапы репаративного остеогенеза мы рассматривали согласно данным, полученным Sluginoy (2016) и Довгалевиц (2017), которые выделили 4 стадии репаративного остеогенеза. На основании исследований групп авторов: Калиниченко, Матвеевой, Костив, Marsella – нам удалось создать схему влияния факторов роста на репаративный остеогенез. И согласно данной схеме мы рассматривали, как влияют факторы роста на каждую из изучаемых нами патологий.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Зачитывает *замечания:*

1) работа выиграла бы при ее дополнении исследованием уровней гормональных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена. Хотя, возможно, этого не позволил сделать достаточно большой объем работы и анализируемых параметров;

Выхованец Е.П. Хотелось бы отметить: на сегодняшний день данные показатели достаточно изучены и у здоровых лиц, и у пациентов с данными патологиями. Поэтому мы не проводили исследование регуляторов фосфорно-кальциевого обмена.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Зачитывает следующее *замечание*:

2) автору следовало быть более внимательным при оформлении работы. Хотя диссертация написана достаточно грамотно, имеется ряд стилистических, орфографических и пунктуационных ошибок и несоответствий в тексте диссертации.

Выхованец Е.П. Безусловно, мы согласны с замечанием, и, конечно, в дальнейших наших работах мы его учтем.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. 3) из 22 опубликованных работ 7 оказались в списке цитируемых (список использованной литературы).

Выхованец Е.П. Согласно п.14 «Положения о присуждении ученых степеней» собственные работы могут цитироваться в диссертации.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. 4) некоторые практические рекомендации достаточно директивны, хотя должны носить именно рекомендательный характер. Кроме того, возможно, стоило ограничить количество рекомендуемых для мониторинга показателей, выбрав наиболее важные из них (см. пп. 6-8).

Выхованец Е.П. Хотелось бы отметить, что мы исследовали 9 факторов роста, 3 рецептора к факторам роста, 3 маркера резорбции и 2 маркера костеобразования, а также 2 показателя суточной мочи, 6 показателей электролитов. В практических рекомендациях предложен список наиболее значимых показателей от общего числа.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Указанные недочеты, в целом, не влияют на ценность исследования и не умаляют ее значимости».

Зачитывает *заключение*: диссертация является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии, травматологии и ортопедии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России от 5 февраля 2019 г., протокол заседания № 8 (*отзыв прил.*).

Поступило 9 отзывов на автореферат, все отзывы положительные, вопросов к диссертантке в них нет (*прил.*). Отзывы поступили от: от кандидата биологических наук **Елифанова Андрея Васильевича**, заведующего кафедрой анатомии и физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Минобрнауки России. По его мнению, полученные Выхованец результаты исследования периферической крови условно здоровых лиц позволили выявить половые и возрастные отличия, которые могут быть использованы при обработке данных не только пациентов травматолого-ортопедического профиля, но и больных с другими патологиями. Доктор медицинских наук, профессор **Ерофеев Сергей Александрович**, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России отмечает новизну исследования, достоверность результатов исследования. Доктор медицинских наук, доцент **Жданова Екатерина Васильевна**, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский

университет» Минздрава России высоко оценивает разработанные практические рекомендации, позволяющие мониторировать процессы костного ремоделирования в постоперационном периоде у пациентов с наследственными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В отзыве доктора медицинских наук, профессора, ЗДН РФ **Камилова Фэликса Хусаиновича**, профессора кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России дана высокая оценка работе, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оптимизации ортопедического лечения врожденных заболеваний скелета на основе оценки изменений репаративного остеогенеза, имеющей существенное значение для патофизиологии, биологии и медицины. По мнению доктора медицинских наук, профессора **Коваленко Людмилы Васильевны**, директора медицинского института, заведующей кафедрой патологической физиологии и общей патологии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югра «Сургутский государственный университет», полученные Выхованец данные расширяют область знаний о концентрациях факторов роста и маркеров остеогенеза у больных с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы. Доктор медицинских наук, профессор **Корчин Владимир Иванович**, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» отмечает, что работа отличается необходимыми элементами новизны, высоким научно-методическим уровнем и практической значимостью. Доктор медицинских наук, профессор **Осиков Михаил Владимирович**, заведующий кафедрой патологической физиологии, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России высоко оценивает диссертацию Выхованец Е.П., её актуальность, новизну

исследования, практическую значимость. По мнению доктора медицинских наук, профессора **Смелышевой Лады Николаевны**, заведующей лабораторией «Физиология экстремальных состояний», заведующей кафедрой «Анатомия и физиология человека» ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» Минобрнауки России, в работе установлено, что у пациентов наблюдалось патологическое ремоделирование костной ткани, связанное с нарушением клеточно-молекулярных механизмов, обеспечивающих морфо-функциональный гомеостаз костной ткани. Доктор медицинских наук, профессор **Терехина Наталья Александровна**, заведующая кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени Е.А. Вагнера» Минздрава России» считает, что в работе Выхованец решена задача по выявлению особенностей течения репаративного остеогенеза после хирургического лечения больных с наследственными заболеваниями, имеющая значения для патофизиологии.

Во всех отзывах на автореферат указано, что в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно, дана оценка течения репаративного остеогенеза у пациентов с врождёнными, наследственными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и выявлены референсные значения остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови условно здоровых лиц. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Переходим к выступлениям официальных оппонентов. Слово предоставляется доктору биологических наук Накоскину Александру Николаевичу.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые члены ученого совета, благодарю за возможность участвовать в работе совета в качестве оппонента. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Автореферат полностью отражает суть

работы. В ходе рецензирования диссертационной работы Выхованец Е.П., возникли вопросы и ряд замечаний. В диссертационной работе присутствуют пунктуационные и стилистические ошибки. Встречаются неточности в оформлении списка литературных источников.

Задаёт *вопросы*:

1. В диссертации для описания изменений у больных на биохимическом уровне автором использованы системные индексы, такие как индекс фосфатаз и системный индекс электролитов. В чем заключается физиологический и патофизиологический смысл, используемых расчетных показателей?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Николаевич, в костной ткани постоянно происходят два противоположно направленных процесса – резорбция и новообразование. Процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько фаз, в каждой из которых ведущую роль выполняют те или иные клетки. Резорбция костной ткани осуществляется за счет остеокластов, которые могут перемещаться в тканевой жидкости и мононуклеарных клетках. Эндоплазматическая сеть в цитоплазме остеокластов синтезирует кислую фосфатазу, которая поступает в костную ткань. Высокая активность кислой фосфатазы свидетельствует об усилении процессов разрушения костной ткани, тем самым приближая активность кислой фосфатазы к идеальным маркерам активности остеокластов. На последнем этапе в зону разрушения прибывают предшественники остеобластов, синтезируют и минерализуют матрикс. Остеобласт секретирует основные компоненты матрикса (коллаген I типа, гликопротеины, другие специфические белки), специальные ферменты (щелочную фосфатазу, коллагенозу и др.), способствует формированию минерализованного матрикса. Синтез костной щелочной фазы возрастает в процессе дифференциации остеобластов при ускоренном формировании кости, приближает костную щелочную фазу к идеальным маркерам активности остеобластов. Таким образом, индекс фосфатаз – это отношение активности

щелочной фосфатазы к кислой фосфатазе, сдвиг индекса фосфатаз в ту или иную сторону свидетельствует о превалировании в костной ткани активности остеобластов, либо активности остеокластов.

Костная ткань является депо, в котором содержится основное количество кальция и фосфора и других макро- и микроэлементов, необходимых для ее минерализации.

Минеральная часть представлена кристаллами гидроксиапатита, а в состав гидроксиапатита входят ионы кальция и фосфатов, в соотношении 10 к 4 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) – это зрелый гидроксиапатит.

При резорбции или формировании незрелого, аморфного гидроксиапатита соотношение кальция/фосфора в костной ткани изменяется.

При построении костной ткани кальций из крови депонируется в кость. Высокое содержание концентрации фосфора в сыворотке крови свидетельствует о разрушении костной ткани. Катион магния с фосфатами образует кристаллы, участвующие в росте и стабилизации гидроксиапатита.

Таким образом, уменьшение системного индекса электролитов свидетельствует о более зрелом минеральном матриксе костной ткани с преобладанием зрелого гидроксиапатита, т.к. ионы кальция уменьшаются. При увеличении системного индекса электролитов – преобладает незрелый гидроксиапатит, т.к. ионы кальция увеличиваются, и кальций выводится из кости. Таким образом, системный индекс электролитов характеризует состояние минеральной фазы костной ткани.

Именно поэтому мы использовали 2 индекса, которые, с одной стороны, характеризуют активность остеобластов и активность остеокластов, а, с другой, – минеральную фазу костной ткани.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. На каких физиологических принципах основывается возрастная периодизация, используемая Вами в работе?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Николаевич, развитие человека – непрерывный процесс, протекающий в течение всей его жизни. С

момента рождения и до смерти в организме протекает ряд последовательных закономерных морфологических, биохимических и физиологических изменений, в связи с чем различают определенные временные отрезки или периоды. Границы, отделяющие один возраст от другого в определенной степени, условны, но в то же время для каждого возраста характерны присущие только ему черты строения и функционирования. Организм человека – это единая система, объединяющая различные органы, все физиологические процессы могут осуществляться при анатомической и функциональной целостности, т.е. действует принцип целостности организма. И второй принцип – принцип периодичности функционирования всех элементов. И на основании этих принципов выделяют возрастную периодизацию, согласно которой в качестве критериев ВОЗ были предложены: масса тела, окостенение скелета, прорезывание зубов, мышечная сила, степень полового созревания.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. Почему Вы исследовали только сыворотку крови для определения концентрации факторов роста? Наборы для определения концентрации факторов роста также пригодны и для определения в плазме крови. И есть ли различия определения факторов роста в сыворотке и плазме крови?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Николаевич, мы одушевляли достаточно инвазивный забор биологического материала, а в нашем исследовании были дети в возрасте от 1 года и было достаточно проблематично осуществлять забор крови и на плазму, и на сыворотку. К тому же согласно исследованиям Клеменова А.В. (2014 г.) активность кислой фосфатазы в плазме практически не определяется, т.к. ее активность в плазме зависит от присутствия ингибиторов данного фермента. Тем более, что определение факторов роста и маркеров остеогенеза в сыворотке крови и в плазме согласно инструкциям идентичны. Поэтому мы посчитали рациональным провести исследование только сыворотки крови.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. Какие факторы роста и маркеры остеогенеза у пациентов с несовершенным остеогенезом выражают расстройства остеокласт-остеобластного взаимодействия?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Николаевич, когда мы говорим о нарушениях остеобласт-остеокластного взаимоотношения, в первую очередь мы ориентируемся на показатели активности остеобластов – щелочную фосфатазу и показатель активности остеокластов – кислую фосфатазу. У пациентов с несовершенным остеогенезом на 30-е сутки наблюдается значительное преобладание активности остеобластов, при этом мы регистрируем снижение системного индекса электролитов, что указывает на преобладание в костной ткани аморфного гидроксиапатита. Эти данные подтверждаются данными, полученными морфологами Ирьяновым Ю.М. (2016) и Силантьевой Т.А. (2018), которые показывают, что преобладание активности остеобластов приводит к формированию незрелого матрикса костной ткани. К 3-4 неделе после повреждения должно происходить снижение концентрации факторов роста ответственных за эндохондральный остеогенез. Однако мы регистрируем увеличение данных показателей в сыворотке крови. Помимо этого, на 30-е сутки мы наблюдаем увеличение васкулярноэндотелиального фактора роста более чем в три раза и увеличение фактора роста фибробластов более чем в 2 раза, что согласно исследованиям Вартаняна А.А. (2013) свидетельствует о нарушениях активности остеокластов.

Таким образом, по данным маркеров остеогенеза и концентраций факторов роста можно сделать вывод о том, что на 30-е сутки значительно преобладает активность остеобластов, при снижении активности остеокластов и их пула, т.е. мы регистрируем нарушения остеобласт-остеокластного взаимоотношения. А также формирование незрелого внеклеточного матрикса, что приводит к образованию многоплоскостных деформаций и микропереломам.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. В пятом выводе Вы утверждаете, что у пациентов с врожденным ложным суставом происходило замедление репаративного остеогенеза, при сохранении его этапности. Какой классификацией Вы руководствовались?

Выхованец Е.П. Уважаемый Александр Николаевич, этапы репаративного остеогенеза мы рассматривали согласно данным, полученным Sluginoy (2016) и Довгалевиц (2017), которые выделили 4 стадии репаративного остеогенеза: I стадия – зона повреждения; II стадия – образование первичной гематомы; III стадия – образование хрящевой ткани; IV стадия – образование костной ткани.

Накоскин А.Н., первый официальный оппонент, д.б.н. Благодарит за ответы. Зачитывает *заключение*: диссертация Выхованец Евгении Петровны «Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, вносящей значимый вклад в понимание патогенетических механизмов костного ремоделирования при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы. Выявленные особенности в содержании факторов роста и метаболитов костной ткани у пациентов с различными наследственными заболеваниями скелета, а также у здоровых лиц, в зависимости от возраста и пола представляют собой новые систематизированные знания, позволяющие использовать их в практических целях, для раннего выявления и определения тактики лечения больных с несовершенным остеогенезом, врожденным ложным суставом, и фосфат-диабетом.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин

присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Благодарит за внимание.

Выхованец Е.П. Благодарит за положительный отзыв.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Переходим к выступлению второго официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Цейликман Ольги Борисовны.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. Зачитывает положительный отзыв (*прил.*). Оглашает *замечание*: основным недостатком работы является отсутствие детального обоснования оригинальных статистических подходов, применяемых автором при обработке результатов собственных исследований. В частности, во всех таблицах приведены данные в формате медианы и квартилей, с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, что представляется вполне корректным. Там же указывается на использование для оценки значимости разностей критерия Danna, что выходит за рамки традиционной статистической обработки. Здесь непонятна необходимость его применения. Считаю, что автору следовало бы в разделе «Материалы и методы» не ограничиваться имеющимися ссылками на 3 литературных источника, а все же постараться подробно объяснить выбор именно этого критерия. Также было бы полезно узнать о достоинствах используемого в исследовании оригинального программного продукта статистической обработки данных. Тем не менее, изложенное замечание несколько не умаляет достоверность полученных результатов и научную значимость исследования.

Задаёт *вопросы*:

1. Почему при статистической обработке данных Вы использовали оригинальный программный продукт, несмотря на наличие в большом количестве хорошо зарекомендовавших себя аналогов?

Выхованец Е.П. Уважаемая Ольга Борисовна, в главе 3 «Исследование содержания биологически активных молекул и факторов роста в сыворотке крови условно здоровых лиц», полученные данные мы представляли в виде таблиц, приведенных в формате медианы и квартилей. Для выявления половых отличий между мужским и женским полом использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между возрастными группами осуществляли по критерию Вилкоксона.

В главах 4, 5 и 6 мы применили критерий Danna, т.к. согласно литературным данным, а именно Гланц С., 1999; Гайдышеву И.П., 2002; Ивантеру Э.В., 2013, Иванову С.В., 2016, критерий Danna необходим для вычисления различий между этапами. На сегодняшний день все больше работ посвящено использованию критерия Danna для статистической обработки результатов.

Также согласно литературным данным критерий Danna является аналогом критерия Вилкоксона. Поэтому в главе 3 мы использовали и критерий Danna, и критерий Вилкоксона, для того чтобы убедиться в точности обработки наших результатов.

На сегодняшний день очень много аналогов программ для обработки данных. В центре Илизарова, под руководством Игоря Павловича Гайдышева в 2002 году, была разработана программа «Atte Stat» для обработки преимущественно непараметрических данных. Именно поэтому у нас не возникло необходимости в приобретении аналогов, т.к. мы могли воспользоваться оригинальной программой. Кроме того, книга и программа «Atte Stat» Игоря Павловича, которая вышла в 2002 году, была удостоена премии Майкрософт.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. Какие типы несовершенного остеогенеза сейчас известны? Больных с какими типами Вы исследовали в Вашей работе?

Выхованец Е.П. Уважаемая Ольга Борисовна, несовершенный остеогенез является наследственным заболеванием соединительной ткани,

которое характеризуется предрасположенностью к переломам и деформациям костей. Такие признаки, как голубые склеры, низкий рост, несовершенный дентиногенез (порог развития дентина), встречаются в различной степени выраженности в зависимости от типа болезни.

В 1979 г. Силинсом была предложена классификация несовершенного остеогенеза, на основании клинических и рентгенологических данных были выделены 4 типа несовершенного остеогенеза. В связи с тем, что на сегодняшний день происходит накопление генетического «груза», выделили еще 4 типа несовершенного остеогенеза. При этом практически каждый тип несовершенного остеогенеза делится еще на подтипы.

В нашем диссертационном исследовании были выбраны пациенты с 4 типом несовершенного остеогенеза, так как это тип встречается чаще, чем другие типы и не приводит к летальному исходу.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. Как Вы считаете, будет ли эффективность в применении препаратов на основании факторов роста в Вашей работе?

Выхованец Е.П. Уважаемая Ольга Борисовна, мы считаем, что будут эффективно применять препараты на основании факторов роста. На сегодняшний день активно применяется PRP-терапия (плазма, обогащённая тромбоцитами) факторами роста, в частности, тромбоцитарным, который, в свою очередь, помогает ускорить процесс заживления тканей, а также трансформирующими ($\beta 1$, $\beta 2$) и васкулярноэндотелиальными факторами роста. Данную терапию применяли при оскольчатых переломах костей, несрастающихся переломах, разрывах и воспалении мышечной ткани. Возможно, данная терапия даст более быстрое срастание кости у пациентов с фосфат-диабетом и несовершенным остеогенезом.

Бартов М.С. (2012) с группой исследователей запатентовали уникальную технологию получения рекомбинантных белков BMP-2 и BMP-7. Эффективность данных рекомбинантных белков была доказана при лечении пациентов с ложными суставами, при несращении, открытых и

инфицированных переломах, создании спондилодеза и артродеза. Возможно, применение рекомбинантных белков будет способствовать восстановлению фаз репаративного остеогенеза у пациентов с врожденным ложным суставом.

Однако существуют препараты на основе BMP-2, 7 которые оказались неэффективными. Скорее всего, это потому, что содержание их при конкретных патологиях неизвестно. Наши же исследования как раз направлены на то, чтобы выявить особенности содержания некоторых остеотропных факторов роста и рецепторов, чтобы в дальнейшем целенаправленно применять терапию факторами роста.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. Для чего Вы исследовали концентрацию кальция и фосфора в моче у пациентов? Насколько информативно было данное исследование?

Выхованец Е.П. Уважаемая Ольга Борисовна, мы определяли концентрацию кальция и фосфора в суточной моче для того, чтобы сравнить данные с содержанием данных электролитов в сыворотке крови. Если концентрация кальция в моче увеличена, то происходит резорбция, кальций удаляется из организма и выводится с мочой. Если концентрация кальция уменьшена, значит, он поступает в костную ткань.

Сдвиг баланса в сторону выведения фосфора может свидетельствовать о накоплении в костной ткани кальция и увеличении процессов минерализации. Исследование суточной мочи пациентов было необходимо для того, чтобы оценить баланс данных минералов. Конечно, простое определение концентраций данных показателей в моче малоинформативно, поэтому мы их рассматривали совместно с показателями в сыворотке крови.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. В чем сходство выбранных патологий? Почему Вы выбрали именно данные патологии?

Выхованец Е.П. Уважаемая Ольга Борисовна, фосфат-диабет, несовершенный остеогенез и врожденный ложный сустав являются наследственными, системными, редкими патологиями. Данные патологии

характеризуются нарушениями процессов костного ремоделирования, патогенетические механизмы которого до сих пор не выявлены, вследствие чего ортопедическое лечение в ряде случаев оказывается малоэффективным.

Таким образом, в своем исследовании мы охватили врожденные заболевания, затрагивающие минеральную компоненту – фосфат-диабет, органическую – несовершенный остеогенез и нарушение структур костной ткани – врожденный ложный сустав.

Цейликман О.Б., 2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент. Благодарит за ответы. Оглашает *заключение*: диссертация Выхованец Евгении Петровны «Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для специальности патологическая физиология, биологические науки, так как в ее исследовании удалось выявить особенности течения репаративного остеогенеза после хирургического лечения врожденных наследственных заболеваний скелета.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Благодарю за внимание.

Выхованец Е.П. Благодарит за положительную оценку ее диссертационной работы.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Предлагает перейти к дискуссии. Кто хочет выступить? Пожалуйста, Маргарита Владимировна.

Черешнева М.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Уважаемые коллеги, я хочу первой выступить и напомнить вам, что большинство из вас были на апробации, я одна из активных, кто выступал на защите, и мое выступление было критическим. И тогда было много сделано замечаний не по самой диссертации, к ней в итоге не было больших замечаний, а к тому как соискатель представляла данную работу, как отвечала на вопросы и пр. Сегодня мы являемся свидетелями совершенно другого выступления человека, «вновь родившегося», который отлично изъяснялась, совершенно свободно, отлично владеет литературными источниками, анализом полученных данных и блестяще ответила на все вопросы от членов совета. Поэтому я в заключение хочу сказать, что по актуальности, новизне и теоретической значимости естественно работа отвечает всем требованиям к кандидатской диссертации, а диссертант достойна присуждения степени кандидата наук.

Цывьян П.Б., д.м.н., профессор. Уважаемые члены совета, уважаемый председатель, во-первых я хочу сказать, что в настоящее время является просто «бум» исследований ростовых факторов роста. Ростовые факторы исследуются в процессах старения, в онкологии, в общем везде. И, конечно, те патологии, которые избрал диссертант и ростовые факторы играют очень большую роль. Второй момент: диссертант эрудирован и хорошо разбирается в сути своей работы, мне кажется, что это очень важно. И третье, выбранные заболевания являются редкими, по ним любая информация чрезвычайно важна. Наука она движется так: иногда люди, проделав такую большую работу, не знают, как их результаты будут в дальнейшем использованы. И хотелось бы привести пример, я занимаюсь внутриутробным программированием, и профессор Балдин в 80-х годах, он свои исследования построил на анализе заключений, выписок карт наблюдений, которые имели акушерки и медсестры за 1911 год, т.е. они даже понятия не имели, как их результаты могут быть использованы, и то что медсестры очень тщательно и скрупулёзно выполняли свой долг, позволило ему сделать свое открытие.

Поэтому, даже просто измерение концентрации этих факторов чрезвычайно важно, патологии уникальны, и в дальнейшем эти данные могут быть использованы.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ. Уважаемый председатель, уважаемые коллеги, я должен сказать, что у меня на сегодня очень сложные чувства от этой диссертации. На мой взгляд, диссертация могла быть блестящей даже при первой части, показателях ростовых факторов у здоровых. Вот теперь у меня двойственные чувства. Давайте посмотрим, что написано в научной новизне «впервые показано, что концентрации TGF- β 2 отличается по половым признакам в раннем возрасте здоровых детей» и дальше там фигурирует и другие изменения ростовых факторов. Появляются и исчезают, действительно это ново. Но это противоречит основным положениям индивидуального развития человека. Мы знаем, когда развиваются половые отличия, организм растет и развивается на протяжении всей жизни. А тут автор утверждает, что они рождаются с половыми отличиями, а потом они исчезают. Поэтому я принять такую вещь не могу. Работа была бы блестящая, если бы автор положил в основу простую вещь – у нас есть генетическое нарушение после формирования костной ткани: органика и неорганика. Взяли фосфат-диабет и несовершенный остеогенез, и сказали бы, что при поражении органики работают такие-то факторы, а при поражении неорганики работают такие-то факторы. А если то, что я отметил, то подвергается сомнению научная новизна работы. Все было бы хорошо, если у Вас группы были бы выверены. Например, фосфат-диабет 12 мальчиков и 15 девочек, врожденный ложный сустав 6 мальчиков и 6 девочек, а вот несовершенный остеогенез 1 мальчик и 6 девочек. У Вас сама пропорция между мальчиками и девочками нарушена. Вот по значениям условно здоровых у Вас все замечательно, есть разница между мальчиками и девочками по полу и возрасту, а как только Вы вышли на патологии, Вы взяли мужской и женкой пол, у Вас идет один показатель, нет деления.

Тем более, у Вас три разные нозологические единицы, и они находятся на разных этапах лечения. И если у Вас не выверены патологии по полу и возрасту, возникает вопрос о правильности выводов. Можно было бы их просто назвать группа 1, 2, 3.

Вы меня, конечно, извините, но необходимо быть поаккуратней к оформлению. Так, например в автореферате, в странице 12 написано ниже 0, это как так, потом я просто понял что это опечатка и там должно быть ниже 0,5. И в таблице 6 у Вас написано, что значение референсной группы представлено в таблице 3, однако в данной таблице есть значения только на остеокальцин, CrossLaps и пиридинолин, а на значение щелочной и кислой фосфатазы – нет. Работа могла быть блестящий, но сейчас в таком, каком она виде, я ее поддержать не могу.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Уважаемые коллеги, уважаемый диссертант, у меня немного двойственные чувства, но все-таки я склоняюсь в пользу диссертанта. Ну, во-первых, потому что мы оцениваем квалификационную работу, мне понравилось, что диссертант достаточно четко и понятно отвечала на весьма непростые и сложные вопросы. Конечно, в рамках любой диссертационной работы мы можем сделать достаточно четкие и понятные замечания, например, по вопросам оформления. Также хотелось бы посоветовать о РОК-анализе, который должен быть представлен в каждой работе. Поэтому, когда дальше будут выходить работы, надо чтобы в них был представлен данный анализ, в этом ничего сложного нет, он считается очень быстро и элементарно. Также мы оцениваем методы исследования, методологию, я считаю, что диссертация соответствует современным технологиям, выполнена на достаточном объеме материала. И также хотелось бы обратить внимание, но это опять на будущее: определение просто факторов роста не всегда является информативным, потому что концентрации в сыворотке очень мало, поэтому очень важно определять в месте поражения, например, когда речь идет о поражениях сустава, осуществлять забор суставной жидкости, и там как раз концентрация этих

факторов будет максимальной – это исключительно пожелание. Но, в целом, я считаю, что работа соответствует заявленной специальности.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Я присоединяюсь к положительной оценке, были во время апробации сделаны замечания, и Вы очень серьезно к ним отнеслись, диссертация выглядит очень прилично, работа патофизиологическая, действительно выявлены и частные, и типовые изменения. Тем более надо учитывать, что заболевания очень редкие, создать полноценную группу согласно доказательной медицине и принципам рандомизации очень проблематично. А также надо учитывать специфику возраста, одно дело взрослые, а другое дело – дети. Это очень сложно, на самом деле. И то, что уже диссертанту удалось, я считаю, что это большой шаг. Тем более, есть и международные базы данных, и электронные, куда можно занести Ваши данные для последующего медицинского анализа, ну, а те замечания, которые сделаны, но нет же идеальных людей, даже если посмотреть на наши работы, они тоже не идеальные. Замечания есть и их надо безусловно учесть. Тем более, я считаю, что перспектива есть у такого научного сотрудника, это уже квалифицированный научный сотрудник, и ей можно присудить степень кандидата наук.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Кто-нибудь еще хочет высказаться? Нет, тогда Евгения Петровна, Вам предоставляется ответное слово.

Выхованец Е.П. Выражает всем огромную благодарность.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Сейчас нам предстоит голосование. Предлагает счетную комиссия в составе: председателя, д.б.н., доцента Даниловой Ирины Георгиевны, д.б.н., профессора Котомцева Вячеслава Владимировича и д.м.н., профессора Гусева Евгения Юрьевича. Просит проголосовать за предложенный состав. Голосование единогласное.

Уважаемые члены дис. совета, пока идет голосование, посмотрите, пожалуйста, заключение дис. совета.

Голосование.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Предоставляет слово председателю счетной комиссии Даниловой И.Г.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент, председатель счетной комиссии.
Зачитывает протокол № 1 счетной комиссии на соискание ученой степени кандидата наук Выхованец Евгении Петровны. В составе совета 21 доктор наук, присутствовали на заседании 17 человек, в том числе по профилю защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки – 8 человек, роздано бюллетеней 17, оказалось нерозданных бюллетеней – 4, в урне бюллетеней было 17. В результате голосования по вопросам присуждения ученой степени кандидата биологических наук Выхованец Евгении Петровне проголосовали

«за» - 15, «против» - 2, недействительных – 0.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Мы поздравляем Вас, Евгения Петровна, с успешной защитой, желаем Вам дальнейших работ, работа вызвала интерес, имеет перспективу, и чем Вы дальше будете расти и защищаться, а дальше у Вас докторская, поэтому Вам надо заниматься наукой. И запомните: у Вас всегда будет кто-то против. Ну и, конечно, мы поздравляем Светлану Николаевну. Коллеги, кто за то, чтобы за основу принять данное заключение совета? Единогласно.

Открытым голосованием Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Кто за то, чтобы принять Заключение диссертационного совета в целом, прошу голосовать.

Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

Согласно п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» принимается следующий текст заключения диссертационного совета:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о том, что в крови всех пациентов с наследственными заболеваниями скелета, такими как: врожденный ложный сустав, несовершенный остеогенез, фосфат-диабет – происходит изменение концентрации остеотропных факторов роста, связанных с нарушениями физиологического и репаративного ремоделирования костной ткани. Наибольшим изменениям подвержены факторы роста семейства VEGF и их рецепторы, FGF basic, TGF- β и TGF- α ;

предложено оригинальное суждение о том, что в процессе ортопедического лечения пациентов с наследственными заболеваниями скелета происходят нарушения репаративного остеогенеза, степень выраженности которых отражает динамика содержания факторов роста и маркеров остеогенеза в крови;

доказана перспективность исследования концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза у пациентов с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы для выявления особенностей течения репаративного остеогенеза после хирургического вмешательства;

введены новые понятия о значении концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза в крови здоровых лиц и пациентов с патологиями в зависимости от возрастной и половой принадлежности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, расширяющие существующие представления в патологической физиологии и физиологии о роли факторов роста и маркеров остеогенеза при обследовании пациентов с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих биохимических методов исследования концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза; при статистической обработке результатов применены непараметрические критерии значимости,

а также корреляционный анализ;

изложены факты, доказывающие отличие в содержании остеотропных факторов роста в сыворотке крови детей и взрослых различного возраста, представлены данные об особенностях содержания маркеров остеогенеза и семейств васкулярноэндотелиальных, трансформирующих, инсулиноподобных и стволовых факторов роста у пациентов с различными наследственными заболеваниями скелета;

доказано влияние ортопедического лечения на изменение содержания остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с врожденным ложным суставом, несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом;

раскрыты особенности возраст-зависимых изменений концентраций факторов роста в системе крови организма в норме и при патологическом воздействии;

изучены особенности содержания факторов роста в сыворотке крови лиц с различными наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы, показано, что изменения содержания факторов роста связаны с особенностями течения репаративного остеогенеза;

проведена модернизация имеющихся недостаточных сведений о концентрации остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови условно здоровых лиц согласно возрастной и половой принадлежности, разработано и опубликовано справочное пособие «Содержание факторов роста и маркеров в крови детей и взрослых»;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработано и внедрено справочное пособие Выхованец Е.П., Лунёвой С.Н. «Содержание факторов роста и маркеров в крови детей и взрослых» (2018 г.), результаты исследования легли в основу базы нормативных значений полипептидных факторов роста различных возрастных групп, используются в качестве референсных значений при клинико-лабораторных

обследованиях пациентов в ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, включены в курсы лекций по биохимии и молекулярной биологии и в спецкурсы «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;

определена перспектива использования полученных данных в процессах обследования пациентов с наследственными заболеваниями скелета, а также в клинической медицинской практике для коррекции состояния пациентов;

создана система практических рекомендаций по использованию определения остеотропных факторов роста для мониторинга процессов костного ремоделирования у пациентов с врожденным ложным суставом, несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом, разработаны рекомендации по улучшению процессов репаративного ремоделирования костной ткани у пациентов с наследственными заболеваниями скелета в ходе ортопедического лечения;

представлены рекомендации о необходимости исследования в клинической практике концентраций факторов роста и маркеров остеогенеза у пациентов с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы, которые необходимо учитывать при обследовании пациентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ – результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием диагностических наборов реактивов при проведении лабораторных исследований в точном соответствии с инструкциями производителей;

теория построена на данных, полученных с использованием стандартных, унифицированных процедур и методов исследования, результаты исследований обработаны общепринятыми методами непараметрического статистического анализа, забор крови для исследования

осуществляли при помощи методик, рекомендованных МЗ РФ; результаты работы согласуются с опубликованными экспериментально-клиническими данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщении собственных экспериментальных данных и передовых научных достижений;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по тематике, касающейся особенностей изменения остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза при наследственных заболеваниях костной системы;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представленные выборочные совокупности с обоснованием подбора патологий, включенных в исследование; адекватная статистическая обработка полученных результатов, включая использование непараметрических критериев значимости; корреляционный метод анализа.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: проведении всех экспериментальных этапов исследования, статистической обработке и интерпретации полученных данных, изложении полученных материалов исследования, апробации результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой

содержится решение актуальной научной задачи для отрасли знаний по специальности 14.03.03 – патологическая физиология – исследованы особенности репаративного остеогенеза у пациентов с врожденным ложным суставом, несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом. Диссертация по своему содержанию, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов полностью соответствует критериям раздела II «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изм., утв. 21.04.2016г. № 335, ред. от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Председатель Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН, академик

В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ



И.А. Тузанкина

28 марта 2019 года