



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ИГМА МИНЗДРАВА РОССИИ)

Коммунаров ул., д. 281, Ижевск, 426034
тел. (3412) 52-62-01, факс 65-81-67
E-mail: rector@igma.udm.ru, <http://www.igma.ru>
ОКПО 01963657, ОГРН 1021801168146
ИНН/КПП 1831032733/183101001

от 20.02.2019 г. № 191/07-24

На № _____ от _____



«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора ФГБОУ ВО
«Ижевская государственная
медицинская академия»
Минздрава России, д.м.н.

А.Е. Шкляев
"20" 02 2019 г.

О Т З Ы В

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Выхованец Е.П.

“Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы”, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. Диссертационная работа Выхованец Е.П. выполнена в рамках одного из направлений современной патофизиологии и посвящена изучению остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови больных с тяжелыми формами редких наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Несмотря на то, что к настоящему времени раскрыты многие генетические маркеры наследственных заболеваний костной системы, ряд аспектов их патогенеза остается нераскрытым. Это относится и к таким заболеваниям, как врожденный ложный сустав, фосфат-диабет и несовершенный остеогенез. К сожалению, разработка этиотропных методов лечения данных патологий пока не представляется возможной, а патогенетическая терапия недостаточно эффективна, поэтому хирургическая коррекция является нередко методом выбора при лечении таких пациентов. Важной проблемой является и восстановление костной ткани после проведенных хирургических вмешательств, в том числе учитывая, что данные заболевания сопровождаются рядом сопутствующих патологий, например многоплоскостными деформациями и гипоксией, которые отрицательно влияют на восстановление поврежденной конечности. В процессах восстановления формы и функции конечности важную роль играют факторы роста, которые наряду с белковыми и минеральными компонентами костной ткани важны для стимуляции остеогенеза как основные биорегуляторы костно-клеточного метаболизма при репаративной регенерации. Поэтому очевидна необходимость изучения данных факторов роста и маркеров остеогенеза у больных с наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы, как на дооперационном этапе, так и в разные периоды после оперативного вмешательства.

Современные литературные данные о роли факторов роста и изменениях маркеров остеогенеза при патологиях костной ткани довольно скудны и не всегда детально описывают механизмы их эффектов. В то же время, факторы роста широко используются в терапии различных заболеваний костной системы, при этом ряд из них является перспективным для использования в травматологии и ортопедии. Поэтому детальное изучение особенностей и механизмов изменений факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с различными врождёнными заболеваниями скелета актуально для патофизиологии и особенно для клинической патофизиологии в области травматологии и ортопедии. Работа выполнена в русле основной тематики научных работ РНЦ им. акад. Г.А.Илизарова.

Характеристика работы. Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, включая список использованной литературы, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов (с кратким обсуждением в виде резюме к каждому разделу), иллюстрированных 23 рисунками и 29 таблицами, главы с более развернутым обсуждением результатов (заключение), выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, который включает 399 источников, из которых 178 – работы отечественных авторов.

Во “Введении” автор четко обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно освещено современное состояние проблемы, описана структура костной ткани, маркеры ее резорбции и остеогенеза, а также дана подробная характеристика факторов роста, участвующих в ремоделировании кости, кратко изложена история применения факторов роста и маркеров остеогенеза не только в травматологии и ортопедии, но и в области других наук. Дана характеристика наследственных патологий скелета и обоснован выбор патологий.

В главе “Материалы и методы” описаны объекты исследования (дана характеристика групп условно здоровых лиц и пациентов с тремя видами патологии костной ткани) и методики, использованные при выполнении поставленных задач. Описаны виды оперативных вмешательств, примененных в каждой группе пациентов. Автор использовал достаточный набор современных информативных методов. Это биохимические методы (определение щелочной и кислой фосфатаз, концентрация минеральных компонентов костной ткани и др.), иммуноферментный анализ (факторы роста, маркеры остеогенеза). Небольшие выборки в группах пациентов с ложным суставом и несовершенным остеогенезом связаны, по-видимому, с тем, что данная патология встречается достаточно редко. Поэтому включение таких пациентов в группы обследуемых является скорее достоинством, чем недостатком исследования, поскольку соответствующих материалов в литературе почти нет. В любом случае, грамотное применение методов статистической обработки позволило сделать адекватные выводы по результатам, полученным в данных выборках.

Результаты собственных исследований автора описаны в четырех главах. Глава 3 посвящена изучению концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза в крови условно здоровых лиц. Это позволило получить референсные значения исследуемых

параметров для разных возрастных и гендерных групп, которые далее были использованы автором в качестве контрольных величин. В главах 4, 5 и 6 описаны изменения концентраций факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с врожденным ложным суставом, несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом соответственно. В конце каждой главы имеется резюме с кратким обсуждением полученных результатов. Результаты исследований обобщены и более развернуто обсуждены в главе “Заключение”.

Пять выводов диссертации четко сформулированы и непосредственно вытекают из результатов, полученных автором.

Научная новизна исследования. Впервые изучено содержание факторов роста и маркеров остеогенеза в крови условно здоровых лиц с учетом гендерного и возрастного аспектов. В результате проведенных исследований показано, что имеются различия в содержании изученных факторов роста и маркеров остеогенеза у детей и взрослых. Впервые установлено, что нет количественных изменений в содержании пиридинолина, TGF- β 1, FGF-basic, IGF-2 у детей и взрослых. Показано, что наибольшие гендерные отличия наблюдаются в содержании рецептора VEGF-R2 и факторов роста TGF- β 2, TGF- α , SCF. Возрастные различия найдены в ряду остеотропных факторов роста и рецепторов TGF- α , IGF-1, VEGF-A, VEGF-R3, SCF, Sr SCF, а также маркеров остеогенеза (CrossLaps, остеокальцин).

В работе показано, что в крови пациентов с разной врожденной костной патологией, как до хирургического вмешательства, так и после него, имеется ряд сходных и не совпадающих (по направленности или степени) изменений факторов роста и маркеров остеогенеза. Так, впервые установлено, что в крови больных с врожденным ложным суставом до хирургического вмешательства наиболее высокими значениями отличаются васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF) и их рецепторы, а также семейство трансформирующих факторов роста- β . Их изменения в крови пациентов после применения аппарата Илизарова автор трактует как нарушение этапности течения репаративного остеогенеза.

Впервые показано, что до оперативного вмешательства у больных с несовершенным остеогенезом также наиболее высокие уровни характерны для VEGF, их рецепторов и трансформирующих факторов роста- α ,- β 1. После применения интрамедуллярного армирования сывороточные концентрации факторов роста и маркеров остеогенеза, по мнению автора, указывают на существенные нарушения процессов костного ремоделирования, которые выражаются в расстройствах остеокласт – остеобластного взаимодействия.

Впервые установлено, что в крови больных с фосфат-диабетом до оперативного вмешательства наблюдается самое высокое содержание VEGF, их рецепторов, а также трансформирующих факторов роста- β 1. Автор полагает, что динамика сывороточного содержания факторов роста и маркеров остеогенеза в послеоперационном периоде указывает на патологическое ремоделирование костной ткани, связанное с нарушением клеточно-молекулярных механизмов, обеспечивающих морфо-функциональный гомеостаз костной ткани.

Научная и практическая значимость полученных автором результатов для специальности патологическая физиология.

В теоретическом плане работа дополняет и расширяет существующие представления об изменениях факторов роста и маркеров остеогенеза в крови условно здоровых лиц и пациентов с наследственными патологиями скелета. Последнее позволяет косвенно судить об их роли в изучаемых процессах.

В практическом плане результаты работы дают возможность использования полученных значений маркеров остеогенеза и факторов роста в крови условно здоровых лиц разного возраста и пола как референсных в дальнейших исследованиях пациентов с другими костными патологиями. На основании проведенной работы диссертантом сформулированы практические рекомендации. Автор полагает, что для пациентов с врожденным ложным суставом голени с 3-х суток после операции необходимо учитывать содержание в крови трансформирующих факторов роста- β , а также маркеров резорбции. При снижении концентрации данных факторов и маркеров на 5-10 сутки, автор рекомендует применение фармакологической коррекции препаратами, стимулирующими восстановление костной ткани и подавляющими резорбцию. Пациентам с несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом после хирургического вмешательства рекомендовано применение препаратов, стимулирующих костеобразование. Пациентам с нарушениями опорно-двигательного аппарата, начиная с 3-х суток после операции, рекомендуется контролировать уровень ангиогенных факторов роста. При увеличении содержания в периферической крови VEGF, VEGF-A и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3, sVEGF-R1) автор считает целесообразным назначение препаратов, подавляющих воспаление (ННВП, ГКС). Можно согласиться с заключением диссертанта о том, что оценка степени тяжести течения заболеваний, связанных с нарушениями опорно-двигательного аппарата, должна включать поэтапное исследование концентрации факторов роста, а также маркеров остеогенеза в сыворотке крови, и что такая оценка направлена на выявление нарушения процессов костного ремоделирования, а также процессов ангио- и лимфогенеза. Исходя из результатов работы, такая рекомендация представляется обоснованной, но на наш взгляд, должна носить не директивный, а рекомендательный характер, поскольку возможность реализации рекомендаций зависит от многих факторов, включая возможности лабораторий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обоснована достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современных и адекватных методов иммунологического и биохимического анализа. Все цифровые данные подвергнуты статистической обработке с использованием методов дисперсионного и корреляционного анализа. При статистической обработке применены преимущественно непараметрические методы, что диктуется особенностями выборок.

Материалы работы отражены в автореферате, который полностью соответствует основным положениям диссертации. По результатам исследования опубликовано 22 печатные работы, 6 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК, включая профильный журнал («Патофизиология и экспериментальная терапия»). Кроме того, автором издано 1 справочное пособие.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные данные могут быть использованы при планировании научных работ и интерпретации результатов исследований в области клинической патофизиологии, травматологии и ортопедии, в НИИ и лабораториях, изучающих данную проблему. Результаты работы могут быть полезны в практическом здравоохранении для врачей, занимающихся лечением пациентов с наследственными заболеваниями скелета. Кроме того, результаты можно использовать в учебном процессе на кафедрах травматологии и ортопедии, нормальной и патологической физиологии, биохимии высших медицинских учебных заведений, биологических и медико-биологических факультетов университетов.

Следует отметить, что работа в данном направлении, несомненно, должна быть продолжена, поскольку, несмотря на решение тех задач, которые были сформулированы автором, возникают новые вопросы о роли факторов остеогенеза, механизмах их эффектов и патофизиологическом обосновании возможности их использования в практике травматологии и ортопедии, в том числе при изученных в данной работе и других формах костных патологий.

При положительной в целом оценке работы в процессе ее анализа возник ряд вопросов и замечаний.

Так, 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?

Замечания:

- 1) работа выиграла бы при ее дополнении исследованием уровней гормональных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена. Хотя возможно, сделать это не позволил достаточно большой объем выполненной работы и анализируемых параметров;
- 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;
- 3) из 22 опубликованных автором работ, приведенных в автореферате, 7 оказались в списке цитируемых в диссертации (список использованной литературы);
- 4) некоторые практические рекомендации довольно 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).

Указанные недочеты в целом не влияют на ценность исследования и не умаляют ее значимости.

Заключение. Диссертационная работа Выхованец Е.П. «Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы» является научно-квалификационной работой, в которой на

основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии, травматологии и ортопедии. Диссертация Е.П. Выхованец соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными 21.04.2016 г., № 335), а соискатель 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 ИГМА Минздрава России 5.02.2019 г., протокол заседания N 8.

Зав. кафедрой патофизиологии и иммунологии
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная
медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор Брындина Ирина Георгиевна

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

Тел. 8-3412-52-62-01.

E-mail: patofiz@igma.udm.ru

Подпись проф. И.Г.Брындиной заверяю:



заведующий общим отделом
Шишкина Т.В.

Отзыв ведущей организации поступил 25.02.2019 года
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

С отзывом ведущей организации ознакомлен 28.02.2019 года
Соискатель

И.А. Тузанкина

Е.П. Выхованец