

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2
Тел.(4232) 429-778, факс: (4232) 451-719
e-mail: mail@tgmu.ru
ОКПО 01962899 ОГРН 1022501895877
ИНН 2538017661 КПП 253801001
№ 2125/01 от 17.04.2025

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора
ФБОУ ВО «Тихоокеанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России



В.Б. Шуматов
2025 г.

Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — один из самых распространенных гемобластозов с преимущественным поражением стареющего взрослого населения, заболеваемость ХЛЛ не имеет тенденции к снижению как в РФ, так и других странах. При ХЛЛ развивается ряд осложнений, в том числе инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции щитовидной железы, остеодеструктивный синдром, включая остеопороз. Зачастую патологические переломы могут быть первым симптомом при диагностике ХЛЛ. Согласно данным литературы, риск снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ достигает 67%. Большинство исследователей полагают, что механизм развития поражений костей при ХЛЛ до конца не ясен и

может быть частью сложного комплекса событий, включая окислительный стресс. Такое предположение базируется на том, что при первичном остеопорозе окислительный стресс является одним из механизмов снижения минеральной плотности костной ткани, влияет на активность остеокластов, остеобластов, что обеспечивается увеличением соотношения RANKL/OPG, активацией JNK, ERK1/2, NF-κB. В тоже время для ХЛЛ характерен провоспалительный фенотип с избыточной продукцией клетками ХЛЛ проостеокластических цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-8, ограничивающими остеобластоиндуцированное формирование костей и стимулирующими экспансию остеокластов. Окислительный стресс при ХЛЛ обусловлен избыточной генерацией АФК в условиях усиления окислительного фосфорилирования в митохондриях и нарушением эффективности антиокислительной защиты у больных при участии FGF23, Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF-κB, увеличением соотношения RANKL/OPG. При этом особенности формирования окислительного стресса в динамике ХЛЛ и его значение в патогенезе остеодеструктивных процессов до конца не изучены, они могут явиться основой для прогностических и диагностических критериев остеопении и остеопороза у данной категории больных.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Коробкина Егора Александровича соответствует П.21 подпункт «в) переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий» подраздела «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития» раздела III. Стратегические ориентиры и возможности научно-технологического развития Указа Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

Вышеуказанное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований, проводимых в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации — 123060200011-6. Область диссертации соответствует пп. 2, 3, 10 паспорта научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки): п. 2. — Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 3. — Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов; п. 10. — Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Коробкина Е.А. заключается в том, что автором впервые продемонстрирована роль изменений редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке крови в патогенезе остеопении у больных ХЛЛ. Окислительный стресс в костной ткани и в сыворотке крови у больных ХЛЛ зафиксирован на основании накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ), снижения общего антиоксидантного статуса. Впервые выявлены специфические особенности формирования окислительного стресса у больных ХЛЛ и признаками остеопении в костной ткани: накопление первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта; ранних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, поздних продуктов нейтрального характера в спонтанном режиме детекции, ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера в металл-индуцированном режиме детекции, снижением общего антиоксидантного статуса; а также в

сыворотке крови на старте и через 6 месяцев наблюдения: накопление в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, снижение общего антиоксидантного статуса. Продемонстрировано у больных ХЛЛ и остеопенией на старте исследования и/или через 6 месяцев в сыворотке крови снижение концентрации ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, терминального С-пропептида проколлагена I типа и увеличение концентрации С-телопептида коллагена I типа, на старте исследования в костной ткани концентрация матриксной металлопротеиназы-2 снижается, матриксной металлопротеиназы-9 – увеличивается. Впервые с использованием методов математического моделирования показан расчет минеральной плотности костной ткани на старте исследования и через 6 месяцев на основании показателей редокс-статуса в сыворотке крови; показана прогностическая значимость для вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ по оценке резервно-адаптационного потенциала (отношение содержания в сыворотке крови продуктов окислительной модификации белков в спонтанном режиме к содержанию в сыворотке крови продуктов окислительной модификации белков в металл-катализируемом режиме), концентрации в сыворотке крови фосфора и количества в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD19⁺, CD43⁺.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование, проведённое Коробкиным Е.А., обладает высокой значимостью как с научной, так и с практической точки зрения. Внедрение результатов диссертационной работы целесообразно как в образовательный процесс в медицинских вузах, так и на уровне медицинских организаций для персонализированного подходов к диагностике, прогнозу прогрессирования остеопении у больных с ХЛЛ. Так, в рамках проведенной научной работы были получены новые фундаментальные знания о закономерностях изменений редокс-статуса у больных ХЛЛ и о патогенезе снижения МПК при ХЛЛ на основании

оценки содержания в костной ткани и в сыворотке крови продуктов ПОЛ, продуктов ОМБ, резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса. В частности, выраженность остеопении у больных ХЛЛ нарастает по мере накопления в костной ткани продуктов ПОЛ в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов ОМБ в спонтанном и в металл-индуцированном режимах детекции, снижения резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса.

Несомненный практический интерес вызывают данные о том, что признаки остеопении у больных ХЛЛ сопряжены с тяжелым течением опухолевого процесса, назначением полихимиотерапии, снижением в сыворотке крови концентрация ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, концентрации терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличением концентрации С-телопептида коллагена I типа, в костной ткани со снижением концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и увеличением концентрация матриксной металлопротеиназы-9. Использование математического моделирования вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ через 6 месяцев на основании оценки концентрации в сыворотке крови показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена на старте исследования могут быть успешно использованы в клинической практике гематологических и ревматологических отделений, в перспективе — для разработки соответствующих диагностических критериев и терапевтических подходов у больных с ХЛЛ.

Личный вклад автора

Коробкин Е.А. принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: самостоятельно определял направление исследования, разрабатывал методологию, формулировал цели и задачи, а также ключевые положения и выводы. Автор самостоятельно в гематологическом отделении и диагностическом центре ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница собирал клинические данные, проводил верификацию диагноза ХЛЛ и остеопении, включая оценку ремоделирования костной ткани, совместно с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России выполнял лабораторные иммунологические, биохимические, морфологические исследования, проводил детальный статистический анализ полученных данных и сопоставлял их с актуальными литературными источниками, в том числе использовал логистическую регрессию и язык программирования Python v3.9. Соискатель активно участвовал в апробации результатов, включая подготовку научных публикаций, выступления на конференциях и написание текста диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Коробкина Е.А. рекомендуется включить в учебную программу лекций при освоении основной профессиональной образовательной программы высшего образования по дисциплинам патофизиология, клиническая патофизиология по направлениям подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», по дисциплине патология по направлениям подготовки «Медико-профилактическое дело», «Фармация», по дисциплине «внутренние болезни» по направлению подготовки «Лечебное дело».

Полученные результаты, разработанные соискателем модели вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ через 6 месяцев на основании изучения в сыворотке крови показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена представляют интерес для специалистов различных профилей – терапевтов, врачей общей практики, гематологов, ревматологов, что позволит разработать эффективные профилактические и терапевтические стратегические мероприятия, улучшить результаты лечения пациентов с ХЛЛ.

Представленные в работе результаты являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани у больных ХЛЛ, формирования остеопороза и патологических переломов, разработки соответствующих диагностических критериев и терапевтических подходов.

Результаты исследования уже внедрены в учебный процесс кафедры Патологии, кафедры Терапии Института дополнительного профессионального образования, биохимии имени Р. И. Лифшица, научную работу кафедры Патологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, практическую работу гематологического отделения ГБУЗ ЧОКБ Минздрава Челябинской области.

Количество печатных работ

По результатам исследования автором опубликовано 19 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 работы в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России (из них 2 — в электронных изданиях), 3 — в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 4 — в материалах конференций, 4 — в иных изданиях, получено 5 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ. Они в полном объеме отражают результаты диссертационной работы.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 157 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, в которых описываются материалы и методы исследования и результаты собственного исследования, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 31 отечественный и 314 зарубежных источников литературы. Работа содержит 23 таблицы и 12 рисунков (включая 2 авторские схемы) и характеризуется логической последовательностью изложения материала.

Диссертация представляет собой завершенный научный труд и выполнена на высоком научно-методическом уровне. Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы научное направление, научная концепция и положения, выносимые на защиту. Отражены теоретическая и практическая значимость, вытекающие из новизны результатов, полученных в ходе исследования. В главе 1

подробно освещены данные по имеющейся литературе на выбранную автором тему исследования: охарактеризованы отличительные признаки ХЛЛ, современные представления об этиологии и патогенезе, роли изменений редокс-статуса в патогенезе ХЛЛ, дана общая характеристика, роль редокс-статуса в патогенезе остеодеструктивного синдрома, описаны особенности патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ, представлены нерешенные вопросы.

Глава 2 «Материалы и методы» включает описание групп, вошедших в исследование (группа 1 условно здоровых мужчин (n=20), общая группа больных мужчин с ХЛЛ (n=76), которая была разделена по наличию изменений минеральной плотности костной ткани на группу 2 и группу 3), описание используемых методов для постановки и верификации диагноза (клинические, инструментальные, лабораторные), методов оценки ремоделирования костной ткани, биохимических методов оценки редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке, морфологических методов исследования в костной ткани, а также статистических методов исследования, включая логистическую и линейную регрессию с использованием одной зависимой переменной и множества независимых переменных, построение математических моделей с применением языка программирования Python v3.9. Несомненным украшением этого раздела работы, облегчающим понимание принципов формирования групп и спектра используемых методических подходов, является схема дизайна исследования. Методология диссертационной работы соответствует цели и задачам исследования, его проведение одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 3 от 10.04.2023 г., № 1 от 07.02.2025 г.).

Глава 3 «Результаты и обсуждение» представляет собой основную часть диссертации, в которой изложены общая клинико-лабораторная характеристика больных с ХЛЛ, включая верификацию остеопении инструментальными методами, результаты оценки изменений ремоделирования костной ткани, показателей редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке крови в динамике 6-

месячного наблюдения. Обоснование роли окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных ХЛЛ проведено с использованием методов математического моделирования. Обсуждение сопровождается сравнительным анализом с литературными данными, что подчёркивает критический подход автора и умение интерпретировать полученные результаты в контексте современной науки.

Заключение, выводы, научная новизна, практическая значимость обоснованы полученными научными результатами и отвечают цели и задачам исследования. Таким образом, структура диссертационной работы чётко соответствует классическим научным стандартам, содержание отличается глубиной, обоснованностью и научной зрелостью, а сама работа представляет собой завершённое, оригинальное исследование, обладающее высокой научной и практической значимостью.

Автореферат полностью отражает содержание и основные разделы диссертации, оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Коробкина Е.А. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Избранные автором исследовательский дизайн, методы биохимического, включая оценку редокс-статуса и ремоделирования костной ткани, иммунологического, морфологического анализа, а также математическое моделирование снижения минеральной плотности костной ткани у больных с ХЛЛ являются актуальными и соответствуют целям и задачам работы, что свидетельствует о высокой зрелости исследовательского подхода. Достоверность и обоснованность полученных данных подтверждаются применением современных методов. Выводы, сделанные на основе полученных результатов, полностью соответствуют заявленным задачам исследования. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В ряде случаев имеются единичные сложные обороты, которые затрудняют восприятие информации и могли бы быть заменены, но это не умаляет достоинств

работы. Замечаний по диссертационному исследованию нет, но тем не менее при знакомстве с диссертацией Коробкина Е.А. возникли вопросы:

1. Поясните (Рисунок 12 – Роль окислительного стресса в сыворотке и костной ткани в патогенезе остеопении при ХЛЛ) какие механизмы вами дополнены или конкретизированы, а какие – разработаны впервые?

2. Как можно объяснить разнонаправленное изменение уровня ММР 2 и ММР 9 в костной ткани?

3. Перечислите перспективы дальнейшего исследования.

Указанные вопросы носят дискуссионный характер, не снижают научной и практической значимости диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), выполненная под руководством д.м.н., профессора Осикова М.В., является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи – на основании оценки содержания продуктов окислительной деструкции липидов и белков, антиоксидантного статуса в костной ткани и в крови доказана роль окислительного стресса в патогенезе ХЛЛ и разработаны прогностические модели снижения минеральной плотности костной ткани у больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом, имеющей существенное значение для патологической физиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023г., приказом №

0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Коробкин Егор Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертационная работа, автореферат и отзыв обсуждены и одобрены на заседании сотрудников кафедры нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 15 от 01 июля 2025 г.).

Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.2.7. Иммунология),
профессор (3.3.3. Патологическая физиология)

Маркелова Елена Владимировна

« 01 » 07 2025 г.

Подпись Маркеловой Е.В. заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 690002, Приморский край, город Владивосток, Проспект Острякова, дом 2.
Тел. 8 (423) 245-17-19, E-mail: mail@tgmru.ru
Сайт: <https://tgmru.ru>