

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Осетинская государственная
медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор Ремизов О.В.

«04» марта 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертации Майлян Эдуарда Апетнаковича на тему «Клинико-иммунологические и генетические аспекты постменопаузального остеопороза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность для науки и практики

Актуальность темы определяется недостаточной разработкой вопросов прогнозирования, профилактики и лечения постменопаузального остеопороза с учетом клинико-anamnestических, иммунных и генетических особенностей женщин. Постменопаузальный остеопороз является широко распространенным метаболическим заболеванием скелета, которое по социально-экономической и медицинской значимости стало ведущей патологией костно-мышечной системы. Наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, остеопорозу отводят роль одной из главных причин потери здоровья и смерти женщин в постменопаузальном возрасте.

Несмотря на предпринимаемые меры, показатели заболеваемости остеопорозом растут. Поэтому практическое здравоохранение нуждается в новых эффективных подходах в профилактике постменопаузального остеопороза. И первостепенное значение для предупреждения заболевания и тяжёлых его последствий, должны иметь инновационные подходы, позволяющие выявлять женщин групп риска с высокой вероятностью формирования остеопоротических нарушений для своевременного назначения им соответствующих профилактических программ.

Огромные перспективы имеет также и разработка индивидуальных схем терапии женщин с остеопорозом. Ведь, к сожалению, не все женщины должным образом отвечают на антиостеопоротическую терапию. В настоящее время бурно развивается и возрастает роль фармакогенетики, которая предлагает при выборе лекарственных средств, схем терапии различных заболеваний учитывать генетические особенности пациента. Однако, фармакогенетические аспекты лечения постменопаузального остеопороза исследованы крайне недостаточно. В

том числе практически не установлены генетические предикторы ответа женщин с постменопаузальным остеопорозом на лечение препаратом ибандроновой кислоты.

Основные научные результаты и их значимость для науки и производства

Несмотря на достижения остеоиммунологии, которые свидетельствуют об участии иммунных механизмов в процессах ремоделирования костной ткани, место иммунных нарушений среди широкого перечня этиопатогенетических факторов постменопаузального остеопороза (образ жизни, физические нагрузки, питание, гормональные и генетические особенности и т.д.) до настоящего времени остается предметом дискуссий. Впервые выполненный на современном методологическом, научном уровне комплексный анализ всех основных этиопатогенетических факторов постменопаузального ОП позволил расширить наши представления о патогенезе заболевания.

Значимость для науки выполненного исследования заключается в том, что сделанные теоретические выводы раскрывают существенную, а может быть и основную роль иммунных нарушений в развитии постменопаузального остеопороза. Причем, важная роль иммунных факторов в патогенезе заболевания проявилась как на молекулярном уровне, так и на генетическом. Подтверждением этому явилось и то, что в математической модели, впервые разработанной для определения риска развития заболевания у женщин в постменопаузе, из четырех используемых предикторов два – это полиморфизмы в гене *TNFSF11*, который кодирует цитокин RANKL.

Кроме того, выполненное исследование позволило впервые дать оценку влияния полиморфных вариантов генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR* на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратом ибандроновой кислоты. Вследствие этого были установлены генетические предикторы эффективности терапии заболевания костной ткани у женщин в постменопаузе.

Практическое значение результатов работы определяется тем, что по итогам исследования была создана математическая модель для расчета риска развития постменопаузального остеопороза. Определение у женщины четырех показателей (индекс массы тела, полиморфизмы rs1800012, rs9594738 и rs9594759) позволяет с достаточно высокими показателями чувствительности (83,1%) и специфичности (72,4%) выявлять женщин группы риска по заболеванию остеопорозом. Внедрение данного метода в работу медицинских учреждений даст возможность заблаговременно еще до наступления менопаузы проводить таким женщинам соответствующие профилактические мероприятия. В результате этого существенно будет снижена заболеваемость постменопаузальным остеопорозом.

Выявленные фармакогенетические критерии эффективности использования препаратов ибандроновой кислоты открывают возможности для разработки эффективных индивидуальных схем терапии остеопороза у женщин в зависимости от их генетических особенностей. Вышеуказанные генетические

критерии должны обязательно учитываться при назначении лечения женщинам с постменопаузальным остеопорозом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

- Считаем целесообразным продолжить работу по следующим направлениям:
- изучение особенностей патогенеза, в том числе иммунных механизмов, клинической картины постменопаузального остеопороза в сочетании с различными наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые, эндокринные, аутоиммунные и т.д.);
 - изучение роли в развитии остеопороза других (не изученных в данной работе) генетических полиморфизмов генов, в том числе генов, которые кодируют иммунные факторы;
 - внедрение в практическое здравоохранение математической модели расчета риска развития постменопаузального остеопороза в виде программного продукта, анализ эффективности назначаемых профилактических программ для женщин групп риска по остеопорозу;
 - разработка научно обоснованных индивидуальных подходов в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза;
 - изучение генетических предикторов низкой эффективности терапии остеопороза различными препаратами, группами препаратов, разработка методов коррекции схем терапии остеопороза с учетом генетических особенностей женщин.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по работе не выявлено. Слишком лаконичное в ряде случаев освещение материала и единичные опечатки не портят в целом хорошего впечатления о представленной работе.

Заключение

Диссертация Майлян Эдуарда Апетнаковича представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. В работе изложены новые научные результаты, научно обоснованные решения, внедрение которых имеет существенное значение для медицинской науки и практики – на основании комплексного подхода и исследования ранее недостаточно изученных иммунных механизмов патогенеза постменопаузального остеопороза разработан метод для определения риска развития заболевания и выявления женщин группы риска по остеопорозу, обоснован дифференцированный подход к лечению постменопаузального остеопороза препаратами ибандроновой кислоты с учетом генетических факторов.

Диссертационная работа логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и рекомендации достаточно

обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации «01» марта 2019 г., протокол № 7.

Доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой внутренних
болезней № 1 ФГБОУ ВО
«Северо-Осетинская государственная
медицинская академия» МЗ РФ



Тотров Игорь Николаевич

Подпись д.м.н. Тотрова И.Н. заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБОУ
ВО СОГМА Минздрава России



Я.С. Рубштейн

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. Тел. (867) 2530397; 56-33-01, E-mail: sogma.rso@gmail.com.

«04» марта 2019 г.

