

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертацию 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 избранной темы**

Постменопаузальный остеопороз – хроническое системное заболевание скелета у женщин, характеризующееся низкой массой кости и ухудшением ее качества вследствие снижения продукции эстрогенов. Наиболее серьезными проявлениями остеопороза являются переломы костей, которые происходят при незначительной травме (низкоэнергетические переломы). По данным Международного фонда остеопороза, каждые три секунды в мире происходит один перелом, вызванный остеопорозом. Начиная с возраста 50 лет, каждую третью женщину в течение оставшейся жизни ждет хотя бы один перелом, ассоциированный с остеопорозом.

Переломы приводят к существенному снижению качества жизни и даже к повышенной летальности, особенно это касается проксимального отдела бедренной кости. Низкоэнергетические переломы представляют собой также серьезное экономическое бремя. Так, в 2010 г. на лечение низкоэнергетических переломов в странах Евросоюза было потрачено 37 млрд евро, а к 2025 г. ожидается увеличение этой суммы на 25%. Результаты выполненных исследований в различных регионах Российской Федерации позволяют предположить, что остеопорозом страдают 14 млн российских граждан, что составляет около 10% населения страны. При этом подавляющее большинство всех случаев заболевания приходится на женщин постменопаузального возраста.

Таким образом, постменопаузальный остеопороз представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, требующую внимания со стороны государства, органов управления здравоохранением, врачей и населения в целом. Организация медицинской помощи должна заключаться в выявлении групп высокого риска переломов, ранней диагностики остеопороза и назначении соответствующего лечения, направленного на предотвращение будущих переломов, а также на профилактику заболевания. Для успешного решения проблемы остеопороза и низкоэнергетических переломов необходима совместная и скоординированная работа врачей разных



специальностей, которые должны иметь четкие критерии для выявления женщин группы риска с целью своевременного назначения им профилактических и лечебных программ.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности проблемы, которая решается в диссертации.

Основная цель исследования, которую поставил перед собой автор, заключается в создании математической модели для определения риска развития постменопаузального остеопороза, а также в установлении предикторов низкой эффективности антирезорбтивной терапии ибандроновой кислотой на основании комплексной оценки этиопатогенетических факторов заболевания и исследования иммунных особенностей женщин на молекулярном и генетическом уровне. Для решения поставленной цели были правильно сформулированы конкретные задачи, выполнение которых позволило автору осуществить поставленную цель.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные Майлян Э.А. в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методологические положения, выводы, практические рекомендации диссертационной работы основываются как на результатах собственных исследований, так и на глубоком изучении и критической оценке достаточно большого количества фундаментальных и прикладных трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых, опубликованных в последние годы.

Полный и критический анализ научных данных по проблеме остеопороза, в том числе его этиопатогенеза, профилактики и лечения, представлен в разделе 1 «Обзор литературы». В данном разделе указана медицинская и социально-экономическая значимость постменопаузального остеопороза, аргументирована чрезвычайная актуальность остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте. Описаны современные знания об этиопатогенезе остеопороза как мультифакторном заболевании. Представлены последние достижения в области генетики и фармакогенетики остеопороза, остеоиммунологии. Основная часть обзора посвящена ключевой роли различных иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов в регуляции ремоделирования костной ткани в норме и патологии.

Одним из важнейших выводов обзора явилось то, что этиологические факторы заболевания (снижение продукции эстрогенов, дефицит витамина D) обуславливают развитие остеопороза не только за счет снижения прямого их



благоприятного действия на костную ткань, но и опосредованно - путем уменьшения их регулирующего влияния на иммунные клетки. А дисрегуляция иммунных механизмов вследствие недостаточности эстрогенов или витамина D в конечном итоге приводит к чрезмерной продукции провоспалительных (остеокластогенных) цитокинов и повышению активности остеокластов. Новый взгляд на патогенетические механизмы остеопороза подтверждает существенную роль иммунных факторов и открывает перспективы для разработки новых подходов в профилактике и лечении заболевания у женщин в постменопаузе.

Исходя из последних достижений науки в изучении остеопороза, автором были определены цель и задачи диссертационного исследования. Методология и дизайн работы указаны в разделе 2. В разделе «Материалы и методы исследования» приведено количество обследованных женщин (n=652), которое достаточно для получения научно обоснованных положений, выводов и практических рекомендаций. Перечень изученных показателей и выбранных методов исследования свидетельствует о современном уровне работы и высокой достоверности полученных результатов. Научную достоверность сделанных заключений подтверждает и корректно выбранные методы статистической обработки материала, в том числе обеспечивающих парные и множественные сравнения. А для создания формулы расчета риска развития остеопороза использованы одна из лучших прикладных программ (IBM SPSS Statistics, version 22) и современный метод бинарной логистической регрессии.

В последующих разделах диссертации представлены собственные результаты. В разделе 3 приведен анализ клинико-anamнестических данных обследованных женщин. Установлены отличительные особенности женщин с постменопаузальным остеопорозом (снижение роста, низкий индекс массы тела, боли в грудном и поясничном отделе и т.д.), знание которых дает возможность практическому врачу уже после опроса женщины заподозрить и своевременно распознать заболевание скелета.

Раздел 4 посвящен изучению генетических предикторов постменопаузального остеопороза. Было изучено достаточно большое количество генетических полиморфизмов – 16. Исследования показали, что генотипы пяти полиморфизмов имели ассоциации с заболеванием. Причем, четыре из них – это полиморфизмы в генах иммунных факторов (цитокинов).

Автор впервые установил, что проявления ассоциаций генетических маркеров с остеопорозом зависит от длительности постменопаузы. Этот факт обязательно должен учитываться учеными при планировании и выполнении



исследований, посвященных генетике постменопаузального остеопороза. Важное методологическое значение имеют и результаты выполненного дифференцированного изучения ассоциаций генетических факторов с показателями остеоденситометрии в различных участках скелета женщин.

Роль в патогенезе постменопаузального остеопороза иммунных факторов на генетическом уровне была подтверждена и исследованием цитокинового статуса женщин (раздел 5). Для этого был впервые выполнен глубокий анализ показателей комплекса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с использованием различных статистических подходов. Важным является и то, что впервые были продемонстрированы особенности уровней цитокинов у женщин с различными генетическими профилями.

Аналогично изучению цитокинов было выполнено детальное изучение и других факторов, изменения которых могут иметь значение в патогенезе постменопаузального остеопороза и способствовать развитию заболевания (раздел 6). Был проведен сравнительный анализ в выделенных группах женщин (здоровые, с остеопенией и остеопорозом) широкого спектра биохимических показателей, гормонов, маркеров костного обмена, витамина D и др.

Таким образом, автор достиг воплощения в своей работе основной идеи – впервые выполнена комплексная и многосторонняя оценка различных этиопатогенетических факторов постменопаузального остеопороза. С одной стороны, это позволило расширить наши представления о патогенезе заболевания. С другой стороны, благодаря этому подходу и использованию метода бинарной логистической регрессии впервые была создана модель для расчета риска развития остеопороза. Простая в использовании, но вместе с тем достаточно специфичная и чувствительная, она может применяться любым практическим врачом и быть эффективным средством для выявления женщин группы риска.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования подтверждается большим объемом клинического материала, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Математическая обработка произведена с помощью современных и правильно выбранных статистических методов, что также подтверждает адекватность и достоверность полученных результатов и сделанных выводов.

Научные положения имеют новизну, изложены четко и обосновано, основываются на собственных результатах. Выводы строго соответствуют цели и поставленным задачам исследования. Рекомендации имеют практическое значение. Использование их врачами различных специальностей позволит существенно повысить эффективность профилактики постменопаузального остеопороза. Впервые выполненное исследование влияния генетических полиморфизмов ряда генов на ответ костной ткани при назначении препарата ибандроновой кислоты открывает новые возможности для индивидуализации лечения постменопаузального остеопороза с учетом фармакогенетических закономерностей.

По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ. Из них – 38 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации (28), Украины (5), Донецкой Народной Республики (3), Республики Беларусь (1) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 18 из которых – самостоятельно.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 15 международных, Всероссийских и региональных научно-практических конференциях и съездах.

Диссертация изложена на русском языке на 308 страницах печатного текста. Состоит из вступления, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка использованных источников, который содержит 317 наименований (51 – отечественных и 266 – зарубежных). Работа иллюстрирована 86 таблицами и 19 рисунками.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Необходимо отметить, что исследование имеет научную и практическую значимость, характеризуется высокой степенью обоснованности основных ее результатов. В качестве дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При математической обработке данных использовались параметрические и непараметрические методы. Объясните, чем вы руководствовались при выборе методов?



2. Какие профилактические меры целесообразно назначать женщинам группы риска по развитию постменопаузального остеопороза?

### Заключение

В целом диссертационная работа Майлян Э.А. на тему «Клинико-иммунологические и генетические аспекты постменопаузального остеопороза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям и 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 Майлян Эдуард Апетнакович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(14.01.30 – геронтология и гериатрия,  
14.01.15. – травматология и ортопедия),

доцент, заведующий кафедрой гериатрии и  
возрастной эндокринологии федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации;

443099, Российская Федерация,

Приволжский федеральный округ,

г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

Тел: 8 (846)3321634; info@samsmu.ru

Булгакова Светлана Викторовна

Согласие Булгаковой Светланы Викторовны на автоматизированную обработку персональных данных получено.

