

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

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Это обусловлено чрезвычайно высокой социально-экономической и медицинской значимостью проблемы постменопаузального остеопороза, необходимостью совершенствования методов профилактики и лечения вышеуказанного заболевания.

Остеопороз – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета. Такие факторы, как увеличение продолжительности жизни, снижение двигательной активности населения, запоздалая диагностика явились причиной того, что в последние годы остеопороз приобрел характер «тихой эпидемии». Согласно данным ВОЗ остеопороз, как причина инвалидности и смертности занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологической патологии и сахарному диабету.

Это обусловлено тяжестью исхода ОП - возникновением нетравматических переломов позвоночника и трубчатых костей. Они приводят к тяжелым медико-социальным последствиям: к хроническим болям, инвалидности, снижению качества жизни, повышению смертности, особенно при переломах бедра, значительным финансовым затратам.

Из различных форм заболевания наиболее актуальным является постменопаузальный остеопороз. По данным Российской ассоциации по остеопорозу риск перелома для женщины в возрасте от 50 лет и старше превышает вероятный суммарный риск развития рака молочной железы, матки и яичников.

Распространенность остеопороза в России у женщин старше 50 лет составляет 33,8%, в США – 29,9%, в Китае – 25,4%, в Корее – 44,35%. Ежеминутно в России происходит 17 остеопоротических переломов конечностей, а каждые 5 минут регистрируется перелом шейки бедра. Ежегодно у российских женщин случается 2 млн. компрессионных переломов тел позвонков. Финансовые затраты на лечение остеопороза составляют в России 300 млрд. рублей в год.

Всё вышесказанное обуславливает актуальность выбранной темы. Чрезвычайно высокая распространенность остеопороза среди женщин в постменопаузе, стойкая динамика увеличения показателей заболеваемости и

катастрофические последствия остеопороза, несущие угрозу для здоровья и жизни требует проведения безотлагательных мер.

Последние годы ознаменовались бурным развитием генетики остеопороза и остеоиммунологии. Именно достижения этих наук, которые расшифровывают глубокие и сложные механизмы патогенеза остеопороза, открывают новые возможности как для предупреждения остеопороза, так и повышения эффективности его лечения. Данные тенденции в изучении остеопороза и легли в основу исследования. Основная цель докторской диссертации – провести комплексную оценку роли различных факторов этиопатогенеза постменопаузального остеопороза (иммунных, генетических и др.), определить предикторы заболевания и разработать доступный способ выявления женщин группы высокого риска для своевременного назначения им средств профилактики остеопоротических нарушений в будущем. Немаловажное значение имеют и фармакогенетические аспекты, затронутые в работе. Результаты исследования демонстрируют, что успешность лечения заболевания бисфосфонатами существенно зависит от генетических факторов, а выявленные закономерности могут существенно увеличить эффективность терапии постменопаузального остеопороза.

Таким образом, можно утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является важной и актуальной, ее решение позволяет существенно снизить распространенность постменопаузального остеопороза, повысить эффективность его профилактики и лечения.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Автором на достаточно высоком научном уровне были использованы различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. При выполнении работы были достаточно глубоко изучены и критически проанализированы последние достижения в области изучения постменопаузального остеопороза.

В обзоре литературы представлены различные аспекты постменопаузального остеопороза – актуальность заболевания, его медико-социальная значимость, патогенетические механизмы заболевания, методы профилактики и основные средства лечения. Впервые обстоятельно и детально указаны иммунологические механизмы в регуляции костного обмена, расшифрована роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений. В целом в подготовке обзора литературы использованы результаты 317 научных трудов (51 – отечественных и 266 – зарубежных).

Положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как исследование выполнено на достаточно большой (репрезентативной) выборке и опирается на результаты, которые

были получены с помощью современных инструментальных и лабораторных методов.

В диссертационной работе выполнены молекулярно-генетическое тестирование, иммуноферментный и иммунохемилюминисцентный анализы, которые обладают высокими показателями чувствительности и специфичности. Использовались соответствующие современные автоматические анализаторы и наборы реагентов. Все женщины прошли денситометрию костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, который признан лучшим и наиболее точным для оценки минеральной плотности костей и определения диагноза «Остеопороз».

Существенным для обоснованности и достоверности полученных результатов является и то, что автор дифференцированно и умело использовал возможности современной математической обработки данных – параметрические и непараметрические методы, парные и множественные сравнения.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы, обоснования положений, выводов и рекомендаций автором разработана программа исследования, результаты выполнения которой представлены в разделах 3, 4, 5 и 6.

В результате ретроспективного исследования автор в разделе 3 демонстрирует особенности клинико-anamнестических характеристик женщин, имеющих остеопороз.

Для подготовки раздела 4 было изучено влияние 16 полиморфизмов в 8 генах (*COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*) на развитие постменопаузального остеопороза. Следует отметить, что для более глубокого и полного анализа автор применил новые подходы, были исследованы ассоциации генетических маркеров не только с диагнозом «Остеопороз», но и с остеопоротическими изменениями отдельных участков скелета женщин, в том числе в группах женщин с различной длительностью постменопаузы.

В разделе 5 представлены результаты исследования важных с точки зрения патогенеза остеопороза цитокинов – IL-1-β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, TNF-α, INF-γ, OPG, RANKL. Многосторонний анализ полученных данных (сравнение средних уровней, корреляционный анализ в общей группе, подгруппах и т.д.) позволяет получить объемную картину изменений цитокинового баланса при постменопаузальном остеопорозе, в том числе в зависимости от генетических полиморфизмов.

Аналогичный подход (раздел 6) выполнен и при оценке гормонального статуса (трийодтиронин, тироксин, ТТГ, паратгормон, тестостерон, кортизол, пролактин, эстрадиол, соматотропин и др.), биохимических параметров (щелочная фосфатаза, глюкоза, кальций, фосфор, магний, железо, цинк и др.), маркеров костного обмена и витамина D.

Важной составляющей собственных исследований явились данные о создании математической модели, позволяющей с высокой долей достоверности вычислять высокий риск развития остеопороза у женщины в

будущем. Интерес вызывают и впервые полученные обоснованные результаты при исследовании зависимости степени прироста показателей МПК от генетических факторов у женщин вследствие приема ибандроновой кислоты.

Таким образом, изложенные автором научные положения, выводы и практические рекомендации являются результатом высококвалифицированного кропотливого труда соискателя и в высокой мере обоснованы.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинко-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

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 Донецкой Народной Республики (4), Российской Федерации (28), Украины (5), Республики Беларусь (1) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 18 из которых – самостоятельно. В соавторстве изданы 2 монографии.

Необходимо отметить, что диссертация Майлян Э.А. является новаторской. Большой частью новизна полученных автором результатов обусловлено тем, что выполненное исследование – это новое направление в изучении постменопаузального остеопороза, позволившее получить важные для науки и практики данные, а также открывающее серьезные перспективы для совершенствования стратегии и тактики профилактики и лечения заболевания. Особо необходимо отметить, что Майлян Э.А. – это один из немногих в мире и единственный среди ученых стран бывшего Советского Союза, многих других стран, который в основу своей работы положил изучение иммунологических аспектов остеопороза.

Автор впервые на современном методологическом, научном уровне выполнил комплексный анализ этиопатогенетических (клинко-анамнестических, генетических, иммунологических, гормональных, биохимических и т.д.) факторов постменопаузального ОП. Ранее же выполнялись исследования, направленные лишь на изучение роли тех или иных факторов в этиопатогенезе остеопороза по отдельности.

Новый подход позволил существенно расширить наши представления о патогенезе заболевания. До этого оставались не исследованными многие

аспекты патогенетических механизмов остеопороза с учетом взаимовлияния друг на друга различных иммунных, эндокринных и других факторов. В том числе не были изучены особенности цитокинового, эндокринного, биохимического статуса, показателей клинического анализа крови, маркеров костного обмена, VD у женщин с различными генетическими полиморфизмами.

Автором впервые определены особенности в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, секреции гормонов, уровней клинико-лабораторных, биохимических показателей, маркеров костного обмена, витамина D у больных остеопорозом, в том числе среди женщин с различными полиморфными вариантами генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*.

Следует отметить, что анализ выводов, сделанных в различных исследованиях, нередко показывает несопоставимость получаемых результатов о роли тех или иных факторов в патогенезе заболевания. В частности данные молекулярно-генетических исследований свидетельствует о наличии определенных противоречий в определении значимости генетических полиморфизмов в развитии постменопаузального остеопороза.

Майлян Э.А. впервые продемонстрировал, что эти противоречия могут быть обусловлены субъективными причинами – неправильными, поверхностными методическими подходами в оценке ассоциаций.

Автором впервые обоснована необходимость и выполнена оценка роли генетических полиморфизмов ряда генов (*COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*) не только с постменопаузальным ОП, но и с остеопоротическими изменениями в отдельных участках скелета женщин.

Впервые установлена зависимость выявления ассоциаций генетических полиморфизмов с остеопоротическими нарушениями от длительности постменопаузального периода.

Впервые создана математическая модель для расчета риска развития у женщин постменопаузального ОП, что ранее не было возможным, так как не выполнялась комплексная оценка влияния этиопатогенетических факторов, в том числе иммунных, на риск формирования патологии у женщин. Использование разработанного подхода в практическом здравоохранении даст возможность для каждой женщины индивидуально и задолго до наступления менопаузы определять риск развития постменопаузального ОП.

Впервые выполнена оценка результатов лечения постменопаузального ОП препаратом ибандроната в зависимости от генетических полиморфизмов генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR* и определены генетические предикторы эффективности терапии. Знание этих закономерностей позволит нам прогнозировать у каждой больной с уже сформировавшимся заболеванием степени ответа на антирезорбтивную терапию.

Таким образом, полученные результаты и сделанные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, обладают достоверностью, новизной, отличаются теоретической и практической значимостью.

ЗАМЕЧАНИЯ

Принципиальных замечаний по работе нет.

Изложение диссертации выполнено в научном стиле, стилистически грамотно. Работа хорошо оформлена технически.

Автореферат полностью отражает цель, задачи, выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации. Напечатан он в соответствии с существующими требованиями.

При рецензировании возникли следующие вопросы:

1. Вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), занятие физкультурой считаются факторами, влияющими на риск развития у женщин остеопороза. В исследовании же это не нашло подтверждение. Чем вы можете объяснить данный факт?

2. В созданной математической модели в качестве предикторов используются показатели индекса массы тела и результаты определения трех полиморфизмов. Можем ли мы создать такую формулу, которая бы учитывала только клинико-anamnestические данные и не требовала бы выполнения генетических анализов?

3. Чем Вы можете объяснить то, что в большинстве случаев генотипы полиморфизмов, обнаруживших связь с повышенным риском развития остеопороза, имели ассоциации и с низким эффектом лечения остеопороза ибандроновой кислотой? В качестве примечания необходимо отметить, что данный факт следует отнести к категории новизны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Майлян Эдуарда Апетнаковича «Клинико-иммунологические и генетические аспекты постменопаузального остеопороза» является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором получены современные, ранее неизвестные научно обоснованные результаты.

Выполненная диссертационная работа формирует новое направление в решении актуальной проблемы постменопаузального остеопороза. На основании комплексного и глубокого исследования этиопатогенеза заболевания, его иммунологических и генетических аспектов, в исследовании впервые ставится цель и решается проблема диагностики предрасположенности к развитию постменопаузального остеопороза, открываются перспективы для создания высокоэффективных индивидуализированных алгоритмов профилактики и лечения заболевания. Это позволит снизить показатели заболеваемости остеопорозом женщин в

