

ОТЗЫВ

**официального оппонента кандидата медицинских наук
Лесниченко Дениса Александровича, доцента кафедры микробиологии,
вирусологии, иммунологии и аллергологии
Государственной образовательной организации высшего
профессионального образования «Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения ДНР
на диссертацию Адунц Анны Геннадиевны на тему
«Персонализированный подход к лечению постменопаузального
остеопороза», представленной в диссертационный совет Д 01.009.01 при
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология**

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. Для улучшения эффекта лечения постменопаузального остеопороза и низкоэнергетических переломов необходимо выделить предикторы низкого эффекта от проводимой антиостеопоротической терапии и пути решения данной проблемы.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности задачи современной медицины, которая освещена в диссертации.

Основная цель исследования, которую поставил перед собой автор, заключается в повышении эффективности терапии постменопаузального остеопороза ибандроновой кислотой путем разработки индивидуальных схем лечения с учетом генетических особенностей женского организма. 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 Адунц А.Г. 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 генов-кандидатов, полиморфизмы которых могут оказывать непосредственное влияние на особенности индивидуального ответа костной ткани женщины на антиостеопоротические препараты.

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 ($n=522$), 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.

В последующих разделах диссертации представлены собственные результаты. В разделе 3 приведен анализ эпидемиологии

постменопаузального остеопороза у 274 женщин Донецкого региона в постменопаузе. Установлены отличительные особенности женщин с постменопаузальным остеопорозом (снижение роста, низкий индекс массы тела), знание которых дает возможность практическому врачу уже после опроса женщины заподозрить и своевременно распознать заболевание скелета.

Раздел 4 посвящен изучению ассоциаций генетических полиморфизмов rs 1544410, rs 10735810, rs 4988235 и rs 1801197 с эффективностью лечения постменопаузального остеопороза ибандроновой кислотой. В ходе работы установлены ассоциации изменений биохимических параметров с генетическими факторами (rs1544410, rs10735810, rs4988235, rs1801197) в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты. Впервые изучены ассоциации полиморфизмов генов rs1544410, rs10735810, rs4988235, rs1801197 с маркерами костного обмена (остеокальцин, Beta-CrossLaps), уровнями витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты.

Впервые выявлены генетические критерии прогноза эффективности терапии постменопаузального ОП вышеуказанным препаратом. Установлено, что генотип GG полиморфизма rs1544410 гена VDR имеет ассоциацию с низкими показателями прироста минеральной плотности кости в поясничных позвонках L1-L4 у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, получивших 12-месячный курс лечения. Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6 и rs1801197 гена CALCR) на эффективность лечения постменопаузального остеопороза не установлено.

Впервые на основании установленных генетических предикторов низкой эффективности антирезорбтивной терапии разработаны и апробированы персонализированные схемы лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом (раздел 5).

Таким образом, автор достиг воплощения в своей работе основной идеи – разработанная персонифицированная схема антирезорбтивной терапии для женщин с постменопаузальным остеопорозом, включающая использование методов насыщения организма витамином D, позволяет нивелировать существенную разницу в эффективности лечения в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR.

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 терапии 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 15 печатных работ. Из них – 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации (3), Донецкой Народной Республики (1),

Луганской Народной Республики (1) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук.

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

Диссертация изложена на русском языке на 164 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 182 наименований (80 – отечественных и 102 – зарубежных).

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. Наблюдались ли побочные эффекты от предложенной терапии?
2. Какие профилактические меры целесообразно назначать женщинам группы риска по развитию постменопаузального остеопороза?

Заключение

В целом диссертационная работа Адунц А.Г. на тему «Персонализированный подход к лечению постменопаузального остеопороза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям и требованиям п.2.2. Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от

27.02.2015 г. № 2-13. А ее автор Адунц Анна Геннадиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры микробиологии,
вирусологии, иммунологии
и аллергологии

Государственной образовательной
организации высшего профессионального
образования «Донецкий национальный
медицинский университет имени

М. Горького», к. м. н.

Д. А. Лесниченко

Подпись к. м. н., доцента Дениса Александровича Лесниченко удостоверяю.



Подпись *Лесниченко Д.А.*
ПОДТВЕРЖДАЮ
О.Ю. Пантофельман
Помощник ректора по работе с кадрами
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. Горького

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Адрес: 283062, г. Донецк, пр. Ильича, 16, корпус №3, 3 этаж

Тел.: (062) 344-36-44; (062) 344-35-77

e-mail: mikrobio@dnmu.ru

web: dnmu.ru/23-5МП

Согласен на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись *Лесниченко Д.А.*
ПОДТВЕРЖАЮ
И.А. Машкова
Ведущий специалист отдела кадров
ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького