

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Ларцева Ю. В.

на диссертацию Федуличева Павла Николаевича на тему:

«Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность избранной темы

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, во всем мире 9,6% мужчин и 18,0% женщин старше 60 лет страдают деструктивно-дистрофическими поражениями суставов. По состоянию на 2019 год остеоартрозом страдало более 500 миллионов человек во всем мире, при этом заболевание занимало 15-е место среди основных причин инвалидности.

Распространенность остеоартроза (ОА) среди жителей Российской Федерации в возрасте 18 лет и старше составляет 13%. При этом распространенность ОА характеризуется ежегодным глобальным ростом. Следует отметить, что у лиц старше 50 лет наблюдается экспоненциальный рост частоты остеоартроза, а поражение коленного, тазобедренного суставов и кистей выше у женщин, чем у мужчин, и резко возрастает у женщин во время менопаузы. Поэтому одной из актуальных задач современной медицины является поиск, разработка и внедрение эффективных методов предупреждения и терапии остеоартроза. Несмотря на имеющийся арсенал средств профилактики и лечения, тем не менее, показатели распространенности остеоартроза остаются высокими и продолжают расти.

Современная наука рассматривает ОА как мультифакторное заболевание. Ни один фактор риска в отдельности, как правило, не является единственным и решающим в возникновении или прогрессировании болезненного процесса. Чаще всего причиной развития заболевания является совместное воздействие определенного множества факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, гормональные факторы, плотность костей и т.д. Кроме того, биомеханические факторы, вызванные занятиями спортом или связанными с профессиональной деятельностью, нарушением анатомии суставов, ожирением и т.д. способствуют травмам суставов, ведущим к остеоартрозу. Необходимо отметить важную роль в этиопатогенезе заболевания генетических факторов. Исследования, связанные с генетикой, геномикой и эпигенетикой, за последние два десятилетия выявили множество

новых локусов риска, связанных с ОА.

Необходимо отметить существенную роль в развитии заболевания синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам, дендритным клеткам. Кроме того, в патогенезе поражения суставов при ОА важное значение имеют Т-лимфоциты. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования воспалительного процесса, поражения суставов. Наиболее важными медиаторами воспаления в патогенезе ОА являются ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, активирующие множество различных сигнальных путей. Частью воспалительного каскадного процесса являются хемокины, которые привлекают воспалительные клетки в сустав, что дополнительно способствует секреции воспалительных факторов и прогрессированию заболевания. Поэтому в последние годы обоснованно появилась необходимость в изучении роли иммунных механизмов в патогенезе остеоартроза уже на клиническом уровне.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Федуличева П.Н. для науки и практического здравоохранения не вызывает сомнений исходя из поставленной цели и решаемых задач.

Диссертация Федуличева П.Н. является законченным научным исследованием, целью которого явилась разработка метода определения риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин в постменопаузе исходя из результатов комплексного исследования патогенетических факторов заболевания, в том числе и в первую очередь иммунных. Причем основная часть выполненной работы посвящена изучению на молекулярном и генетическом уровне иммунологических особенностей этиопатогенеза остеоартроза у женщин в постменопаузе.

Сформулированные задачи четко соответствуют поставленной цели. Выбранные методологические подходы и методы исследования адекватны поставленным задачам.

Работа проведена на достаточном количестве обследованных женщин постменопаузального возраста. Диссертантом был разработан и использован вопросник для анкетирования. Анкета позволила охватить все известные и возможные клиничко-анамнестические характеристики женщин, которые могут иметь ассоциации с вероятностью развития ОА. Лабораторные исследования включали проведение современных иммунологических, молекулярно-генетических тестов, выполнение которых осуществлялось на высокоточном оборудовании (амплификатор детектирующий для исследования в режиме реального времени, современный

иммуноферментный анализатор и др.).

Обоснованность положений, выводов и рекомендаций подтверждается также и проведенными современными методами статистического анализа. В том числе для математической обработки результатов применялся метод бинарной логистической регрессии.

Выводы работы обоснованы и вытекают из полученных результатов, логично завершают работу.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Материалы диссертации многократно представлялись на международных, всероссийских, региональных научно-практических конференциях.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу ряда лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации. Целесообразным является использование основных результатов исследования в педагогическом процессе медицинских ВУЗов России при обучении студентов и повышении квалификации врачей.

Материал исследования изложен на 298 страницах печатного текста. Диссертация структурирована в соответствии с требованиями и содержит «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», результаты собственных исследований, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Перспективы дальнейшей разработки темы» «Список литературы». В конце работы приведен «Список сокращений и условных обозначений».

Введение характеризуется обозначением актуальности и обоснованием темы исследования. Четко сформулирована цель и правильно указаны основные задачи, научные положения, вынесенные на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Приведена информация о личном вкладе автора, количестве публикаций, практических внедрений.

В главе «Обзор литературы» автором проанализированы современные данные о распространенности, медицинской и социально-экономической значимости остеоартроза. Автор дал характеристику ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе как мультифакторной патологии, описал генетические аспекты заболевания. Показал перспективы внедрения и использования генетического тестирования для науки и клинической практики.

Очень глубоко и детально в обзоре представлены последние данные о

клеточных и гуморальных факторах патогенеза ОА. Приведенные данные убедительно раскрывают ключевую роль иммунной системы в развитии и течении заболевания. Логичное освещение накопленных сведений об иммунных особенностях патогенеза ОА дает возможность сделать заключение о необходимости более глубокого изучения механизмов регуляции здоровья хряща и других внутрисуставных структур иммунными факторами. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки для использования результатов научных изысканий с целью разработки новых подходов в профилактике и терапии, в том числе исходя из того, что остеоартроз у женщин в постменопаузе является хроническим воспалительным заболеванием.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведена характеристика контингента обследованных женщин, критерии включения и исключения, представлен дизайн работы. Глава дает полное представление о методологии, структуре работы, объеме и последовательности исследований. Выбранный спектр исследованных показателей и использованные информативные и адекватные методы полностью соответствуют поставленным задачам и обеспечивают современный уровень исследования. А корректно обозначенные и примененные способы статистической обработки полученных результатов позволяют в полном объеме достичь достоверности выводов.

В главе 3 приведена характеристика клинико-anamnestических данных, особенностей образа жизни, питания у женщин постменопаузального возраста, имеющих гонартроз. При помощи структурированного вопросника были изучены и проанализированы возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы, анамnestические данные женщин в фертильном и постменопаузальном возрасте: возраст менархе и менопаузы, длительность постменопаузы, особенности менструального цикла, сексуальной жизни, возраст вступления в брак, количество детей и длительность кормления грудью, аборт, уровень физической активности в прошлом и настоящем, пищевой рацион, вредные привычки и т.д. Большое внимание уделено длительности пребывания женщин под воздействием солнечной инсоляции.

Также глава 3 посвящена результатам молекулярно-генетического обследования женщин. Установлены генетические факторы риска развития ОА, к которым относятся полиморфизмы в генах *IL-6*, *TNFRSF11B*. Впервые показано, что возникновение остеоартроза существенно зависит от систематичности приема солнечных ванн в период менопаузы. В этой же главе представлена формула для расчета риска заболевания остеоартрозом

коленных суставов у женщин в постменопаузе.

В главе 4 отражена сравнительная характеристика уровней исследованных цитокинов у здоровых женщин и женщин, имеющих гонартроз. Полученные данные позволили сделать вывод, что при ОА увеличены концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-8, ИЛ-17А, ФНО- α , RANKL, а также сывороточного содержания гормона жировой ткани висфатина на фоне достоверного снижения индекса OPG/RANKL и уровня витамина D.

Следует отметить, что сравнение уровней цитокинов было удачно дополнено выполненным корреляционным анализом с изучением взаимосвязей отдельных цитокинов между собой и корреляций цитокинов с рентгенологической стадией остеоартроза, классом функциональной недостаточности суставов, индексом массы тела и содержанием в сыворотке висфатина и витамина D. Это позволило в полной мере оценить изменения цитокинового баланса при остеоартрозе, роль иммунных нарушений в его патогенезе.

Необходимо отметить и выявленные особенности иммунных показателей и витамина D у женщин с различными генотипами. Зависимость интенсивности продукции тех или иных цитокинов от генетических полиморфизмов заставляет новым взглядом оценить сложность патогенеза остеоартроза и его неоднозначность. Все это открывает серьезные перспективы для дальнейших исследований и для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий, в том числе для разработки эффективных индивидуализированных подходов в терапии заболевания.

В 5 главе детально представлен эффект использования препарата витамина D при эндопротезировании коленного сустава и его влияние на динамику клинических проявлений заболевания. Полученные данные свидетельствуют о благоприятной динамике клинических и лабораторных показателей у женщин, перенесших эндопротезирование коленного сустава, на фоне приема препарата витамина D в течение 3-х мес. до и 6 мес. после операции.

В заключении диссертантом проведен глубокий систематизированный анализ всех полученных данных исходя из последних научных достижений, который обосновывает сделанные выводы. Далее представлены «Выводы», которые вытекают из материала, приведенного в диссертации, соответствуют поставленным задачам, изложены в логической последовательности и имеют доказательную базу, содержат весомые элементы новизны и имеют важное научно-практическое значение для науки и современной медицины.

В разделе «Практические рекомендации» представлены рекомендации

для использования результатов исследования в работе врачей различных специальностей – травматологов, ревматологов, семейных врачей, терапевтов, гинекологов, эндокринологов, иммунологов и др.

Автор диссертации впервые выполнил многовекторное исследование этиопатогенеза ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Впервые произвел одновременную комплексную оценку роли внешних воздействий (особенности питания, образа жизни и т.д.), генетической составляющей, иммунных факторов и продемонстрировал важную, а может быть даже и ведущую роль последних в механизмах развития заболевания. Полученные результаты впервые подчеркивают существенное значение иммунных факторов как на генетическом, так и молекулярном уровне.

К наиболее важным научным результатам исследования, характеризующим его новизну, могут быть отнесены:

- впервые выполнен анализ роли в развитии остеоартроза коленных суставов комплекса полиморфизмов генов различных патогенетических групп, в том числе генов, кодирующих иммунные факторы (*IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*);
- впервые определены особенности цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИФН- γ , ФНО- α , RANKL, OPG), в том числе их связи с содержанием витамина D и висфатина у женщин в постменопаузе с остеоартрозом коленных суставов;
- впервые определен патогенетический статус при гонартрите у женщин с различными полиморфными вариантами генов *VDR*, *IL-6*, *TNFSF11*;
- впервые исследованы ассоциации тяжести течения заболевания с сывороточным содержанием витамина D, висфатина, показателями про- и противовоспалительных цитокинов;
- впервые разработана математическая модель для расчета риска развития гонартроза у женщин в постменопаузе;
- впервые выполнена оценка патогенетической и клинической эффективности использования холекальциферола в комплексной терапии гонартроза.

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе остеоартроза коленных суставов у женщин в постменопаузе как мультифакторного заболевания, демонстрируя важную роль иммунных механизмов.

Следует отметить, что выявленное закономерности влияния генетических полиморфизмов на степень выраженности системного воспаления позволяет усовершенствовать методологию выполнения научных

исследований.

Необходимо указать, что автором была поставлена и успешно выполнена задача, направленная на разработку метода определения риска развития остеоартроза в постменопаузе. Важно отметить, что из всех исследованных факторов было отобрано пять предикторов, использование которых наилучшим образом позволяет предсказывать развитие заболевания у женщин с наступлением менопаузы. Это, несомненно, важно для выявления групп риска и адресного выполнения профилактических мероприятий.

Автором диссертации получены результаты, впервые свидетельствующие о влиянии приема женщинами с гонартрозом холекальциферола в лечении заболевания. Включение в комплексную терапию остеоартроза витамина D на фоне эндопротезирования сустава обеспечивает более благоприятное течение послеоперационного периода.

Замечания

Изложение диссертации в целом стилистически грамотное. Работа оформлена в соответствии с требованиями к диссертациям. Автореферат диссертации написан грамотно, логично, соответствует содержанию диссертации. Однако по ходу диссертации возникли некоторые замечания. Так есть стилистические погрешности, некоторое несогласованность текста. Объектом исследования указан патогенез, м.б. следует указать пациентов? Однако, работа направлена на изучение именно патогенеза, и возможно автор прав с определением объекта исследования. Вносит некоторую путаницу две группы пациентов. Разделенные автором на два этапа. Это совершенно разные женщины или есть пациенты, входящие в обе группы, зачем делить пациентов так сложно? Автор предложил опросник, отражающий необходимую информацию анамнеза, клинической картины, предложена компьютерная программа для определения алгоритма определения риска развития изучаемого заболевания. Этот момент является, наверное, основным в работе. Было бы правильным более четко акцентировать внимание на опроснике, закрепить авторство предложенной программы.

При выполнении статистической обработке полученных результатов обычно используют показатели ЧНИЛ, ЧНИК, CAP, COP и др. Но это на усмотрение автора. Диссертант представил клинические примеры определения риска развития патологии. К сожалению, в главе, посвященной клиническому разделу: хирургическое лечение женщин с остеоартрозом, клинические примеры не представлены. Здесь они украсили бы работу, тем более оперативные вмешательства осуществлены автором. В работе акцент сделан на диагностику, выявление маркеров деструктивно-дистрофического

поражения суставов у лиц определенной группы. По-видимому, исследование выполнено пациентам с ранними стадиями процесса, но в работе это нигде четко не указано. При этом автор предлагает применять в качестве профилактики и лечения витамин Д при оперативном лечении поздних стадий заболевания. В ранний период болезни этот препарат применять нельзя? В заключении соискатель постоянно ссылается на результаты других авторов при обосновании полученных собственных результатов. Это похвально, свидетельствует о глубоком изучении автором проблемы, но, наверное, работа была выполнена для выявления оригинальных закономерностей, определения собственных критериев и показателей, а не для подтверждения уже имеющейся информации.

Выводы отражают содержание работы, соответствуют задачам. Однако они слишком обширны, особенно седьмой вывод, хотя желание автора отразить в выводах все полученные результаты понятно.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значимости работы.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Как Вы считаете правильной называть изучаемое Вами заболевание остеоартроз (гонартроз) или остеоартрит (гонартрит)?

2. Целью работы является: изучить... почему именно эти параметры?

3. Почему Вы предложили в исследовании провести оценку при ОА именно витамина D, а не других витаминов или микроэлементов.

4. Полученные Вами результаты свидетельствуют о локальных изменениях в суставах или системных?

5. Могут ли Ваши рекомендации для женщин с гонартрозом быть предложены для мужчин, при патологии других локализаций, например, при остеоартрозе тазобедренных суставов.

6. Каковы механизмы повышенной продукции интерлейкина-6 у женщин, имеющих генотип GG полиморфизма rs 1800795 гена *IL-6*?

Заключение

Диссертационная работа Федуличева Павла Николаевича «Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста» по актуальности темы, полученным научным результатам, методическому подходу к достижению цели, объёму выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Федуличев Павел Николаевич, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф.Краснова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Самарская обл., г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; +7 (846) 374-10-01; +7 (846) 374-10-03; info@samsmu.ru.

Дата: « 21 » ноября 2025 г.



Ю. В. Ларцев

Подпись д-р мед. наук, профессора Ларцева Юрия Васильевича заверяю:

МП

