

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования "Дагестанский  
государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации.



Ханалиев В. Ю.

2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Федулочева Павла Николаевича на тему «Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность избранной темы**

Актуальность темы определяется как широкой распространенностью остеоартрита коленных суставов среди женщин в период постменопаузы, так и недостаточной эффективностью существующих подходов к терапии указанного заболевания. В настоящее время остеоартритом (ОА) страдает до 18,0% женщин после 60 лет, причем распространенность заболевания характеризуется ежегодным глобальным ростом. Следует отметить, что этиология первичного остеоартрита является мультифакторной, при этом ни один фактор риска в отдельности не становится определяющим в возникновении или прогрессировании патологического процесса.

За последние два десятилетия генетические исследования выявили достаточно большое количество локусов риска, связанных с ОА. На данный момент идентифицированы более 200 однонуклеотидных полиморфизмов, имеющих ассоциации с остеоартритом, а среди генов-кандидатов ОА определенную роль отводят группе генов, кодирующих иммунные или воспалительные факторы. В то же время, на сегодняшний день текущая доля наследуемости, обусловленная известными локусами риска ОА, составляет лишь чуть более 20%.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о существенной роли иммунной системы в патогенезе ОА. В процессе заболевания отмечается увеличение синтеза цитокинов клетками хрящевой ткани, синовиальной оболочки, инфрапателлярной жировой подушечки. Считается, что наиболее важными провоспалительными цитокинами, способствующими развитию гонартрита, являются фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6.

Отдельно необходимо отметить роль в патогенезе ОА витамина D, который непосредственно влияет на гомеостаз тканей сустава, поскольку хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты экспрессируют рецептор витамина D – VDR. Кроме того, на патогенез заболевания витамин D может влиять и

опосредованно через регуляцию воспаления и иммунного ответа.

Мультифакторная природа ОА обуславливает необходимость комплексного подхода при оценке этиопатогенеза заболевания. Именно комплексное исследование роли взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга эндокринных, иммунных факторов, других особенностей женщин даёт возможность более полно охарактеризовать причины и детализировать механизмы патогенеза заболевания, разработать научно-обоснованные эффективные методы комплексного лечения патологии, в том числе дополняющие эндопротезирование пораженного сустава.

В связи с вышеизложенным, представляется важным проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (в т.ч. генетических и иммунных) при гонартрите и оценку эффективности использования препаратов витамина D в комплексном лечении данных пациентов. Результаты исследования позволяют получить новые сведения о патогенезе ОА коленных суставов, разработать математическую модель прогнозирования риска развития заболевания и алгоритм ведения пациентов, использование которых в практическом здравоохранении позволят для каждой женщины индивидуально определить риск развития гонартрита, а также увеличить эффективность лечения путем назначения холекальциферола.

### **Оценка достоверности и новизны, основные научные результаты и их значимость для науки и практики**

Достоверность сделанных автором диссертации выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточно большим объёмом клинического материала, правильно выполненным дизайном исследования, подбором современных высокочувствительных методов (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ), адекватным использованием статистических подходов при обработке результатов.

Материалы диссертации изложены в 25 печатных работах, в том числе 13 статьях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. 9 научных журналов относятся к квартилю K2, а из них 2 журнала – к перечню научных изданий ядра РИНЦ и RSCI.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза ОА, представленные различными исследователями выводы зачастую демонстрируют рассогласование получаемых результатов о значении тех или иных факторов в патогенезе ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Так, имеются противоречивые данные о влиянии грудного вскармливания, физической активности на возникновение и прогрессирование заболевания. Молекулярно-генетические исследования также не всегда характеризуются согласованными результатами. Все это не позволяет сделать обоснованные и однозначные выводы о роли отдельных полиморфизмов в развитии гонартрита.

Результаты большинства исследований, посвященных изучению влияния витамина D на клинические проявления ОА, подтверждают положительные эффекты витамина. Однако выводы других исследований также носят противоречивый характер. Не проводилась комплексная оценка генетических и

анамнестических факторов как предикторов гонартрита у женщин в возрасте старше 50 лет. И не рассматривалась на основании вышеуказанных показателей возможность создания математической модели, программы для расчета риска развития заболевания коленных суставов.

В работе Федуличева П. Н., исходя из современных возможностей, впервые выполнен комплексный анализ этиопатогенетических (клинико-анамнестических, генетических, иммунологических и т.д.) факторов при гонартрозе у женщин в постменопаузе, что позволило получить новые данные о патогенезе заболевания. Впервые выполнен анализ роли в развитии ОА коленных суставов комплекса полиморфизмов генов различных патогенетических групп, в том числе генов, кодирующих иммунные факторы (*IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*).

Использованный комплексный подход позволил впервые разработать математическую модель для расчёта риска развития ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе.

Впервые определены особенности цитокинового статуса, в том числе таких цитокинов как RANKL и OPG, и их связи с показателями витамина D и висфатина у женщин в постменопаузе с ОА коленных суставов. Впервые определён патогенетический статус при гонартрите у женщин с генетическими предикторами заболевания (полиморфизмы генов *VDR*, *IL-6*, *TNFSF11*). Впервые исследованы ассоциации тяжести течения заболевания с сывороточным содержанием витамина D, висфатина, показателями про- и противовоспалительных цитокинов.

Впервые выполнена оценка саногенетической эффективности холекальциферола в комплексной терапии гонартроза.

Значимость для науки выполненного исследования заключается в том, что сделанные теоретические выводы раскрывают существенную роль иммунных нарушений в развитии остеоартрита. 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 пяти используемых предикторов два – это полиморфизмы rs1800795 гена *IL-6*, который кодирует одноименный цитокин, и rs9594738 гена *TNFSF11*, который кодирует цитокин RANKL.

Практическое значение результатов работы определяется тем, что по итогам исследования была создана математическая модель для расчета риска развития остеоартрита коленных суставов в постменопаузе. Определение у женщины пяти показателей (указание на систематический прием солнечных ванн в период менопаузы, индекс массы тела, полиморфизмы rs1800795 гена *IL-6*, rs9594738 гена *TNFSF11* и rs1544410 гена *VDR*) позволяет с достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности выявлять женщин группы риска по данному заболеванию. Внедрение данного метода в работу медицинских учреждений даст возможность заблаговременно выявлять женщин групп риска и проводить им соответствующие профилактические мероприятия. В результате этого существенно будет снижена заболеваемость гонартритом среди женщин.

Кроме того, рекомендуемое автором использование препарата витамина D до и после эндопротезирования коленного сустава у женщин с гонартритом позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться уменьшения как частоты и тяжести клинических проявлений заболевания, так и выраженности

системного воспаления.

### **Содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат подготовлен с учетом всех предъявляемых требований, в том числе к структуре, объёму, логике изложения материала. Оформлен в соответствии с требованиями. Содержание его полностью отражает материалы диссертации. Материалы в автореферате изложены последовательно, в соответствии с поставленными целью и задачами.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Выявленные особенности патогенеза остеоартрита, установленные эффекты препарата витамина D в лечении свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью определения механизмов заболевания и клинических эффектов патогенетической терапии.

Считаем целесообразным продолжить работу по следующим направлениям:

- изучение особенностей патогенеза, в том числе иммунных механизмов, клинической картины остеоартрита коленных суставов в постменопаузе в сочетании с различными наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые, эндокринные, аутоиммунные и т.д.);
- изучение роли в развитии остеоартрита 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 гонартрита в постменопаузе в виде программного продукта, анализ эффективности назначаемых профилактических программ для женщин групп риска по остеоартриту;
- разработка научно обоснованных индивидуальных подходов в лечении и профилактике гонартрита у женщин постменопаузального возраста;
- изучение генетических предикторов низкой эффективности терапии остеоартрита различными препаратами, патогенетических предпосылок недостаточной эффективности эндопротезирования и разработка возможных подходов для их устранения.

### **Общие замечания**

Принципиальных замечаний по работе не выявлено. Единичные опечатки не портят в целом хорошего впечатления о представленной работе.

### **Заключение**

Таким образом, научно-исследовательская работа Федulichева Павла Николаевича «Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста» является цельным и завершённым трудом, в котором представлено решение актуальной научной проблемы – на основании комплексного подхода и исследования ранее недостаточно изученных иммунных механизмов патогенеза гонартрита разработан метод для выявления женщин группы риска по заболеванию, патогенетически обосновано использование препарата витамина D в комплексном лечении.



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, теоретической и практической значимости диссертационная работа Федуличева П.Н. полностью соответствует 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 заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на расширенном заседании кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России) («24» X 2025 г., протокол № 7).

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической  
физиологии ФГБОУ ВО ДГМУ  
Минздрава России

М. З. Саидов

Подпись д-ра мед. наук, профессора Саидова Марата Зиявдиновича заверяю:



*Мед. наук, профессор*