

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Жадан Елены Сергеевны на тему «Иммунологические механизмы влияния хеликобактерной инфекции на развитие постменопаузального остеопороза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и серьезными последствиями для здоровья, к которым она может привести. Эпидемиологические данные показывают, что около 4 миллиардов человек инфицированы этой бактерией, при этом наибольший уровень заражения отмечается в развивающихся странах с низким уровнем санитарных условий и ограниченным доступом к медицинским услугам. *H. pylori* признан основной причиной хронического гастрита, язвы и рака желудка. Однако недавние данные указывают на то, что воздействие *H. pylori* выходит за пределы желудочно-кишечного тракта и может влиять на функции различных систем организма, включая костную систему. Это особенно актуально для женщин в постменопаузальный период, которые подвержены риску остеопороза (ОП).

Постменопаузальный остеопороз представляет серьезную проблему для женщин после наступления менопаузы из-за снижения уровня эстрогенов, что приводит к ускоренной потере костной массы и увеличению хрупкости костей, делая их более подверженными переломам. *H. pylori* может усугублять эту ситуацию, что подтверждается ограниченным числом исследований. Некоторые из них указывают на негативное влияние хеликобактериоза на костный метаболизм и/или повышение риска переломов при ОП.

Механизмы воздействия хеликобактериоза на риск развития ОП многообразны и включают иммунные нарушения. *H. pylori* вызывает как местное, так и системное воспаление, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL)-1 β и -8, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и другие. Эти медиаторы воспаления играют важную роль в патогенезе ОП, активируя остеокласты и усиливая резорбцию костной ткани. Уровень выработки провоспалительных цитокинов значительно выше у пациентов с *H. pylori*-CagA+, чем у серонегативных по антигену CagA лиц.

Следует отметить, что исследования, посвященные изучению роли хеликобактериоза в заболеваниях костной системы, включая постменопаузальный остеопороз, ограничены и недостаточны для формулирования научно обоснованных выводов. В частности, остаются малоизученными особенности иммунного статуса, баланс цитокинов, маркеры цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK и уровень витамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*-CagA+.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

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

По объему и структуре научная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Она состоит из следующих разделов: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы с результатами собственных исследований, анализ и обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также перечень цитируемой литературы.

Во введении четко обоснована актуальность темы исследования и степень ее разработанности, представлены цели и задачи исследования, определена научная новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности, показана апробация результатов диссертационной работы.

В разделе «Обзор литературы», состоящем из 5 подразделов отражены данные о роли хеликобактерной инфекции в развитии постменопаузального остеопороза. В первом подразделе были рассмотрены основные характеристики и биологические свойства *H. pylori*, что позволило определить глубокое понимание механизмов адаптации, выживания и патогенности этого микроорганизма. Во втором подразделе на современном уровне обобщены эпидемиологические данные, касающиеся вопросов распространенности, частоты инфицирования *H. pylori*. Данный системный и междисциплинарный подход к проблеме распространенности хеликобактериоза помог определить бремя инфекции и влияние ее на здоровье человека в глобальном масштабе. Особого внимания и высокой оценки заслуживают подразделы 3 и 4, посвященные клиническим ассоциациям хеликобактерной инфекции и остеопороза и механизмам, обуславливающим связь между инфекцией *H. pylori* и остеопоротическими нарушениями соответственно. Очень подробно описаны изменения иммунной реактивности при хеликобактерной инфекции и роль иммунных нарушений в патогенезе ОП. Изучение литературных источников в этих подразделах позволило определить более глубокое понимание патогенеза, клиники и взаимосвязей между двумя вышеуказанными нозологическими формами. В заключительном подразделе обзора литературы уделено внимание принципам терапии хеликобактерной инфекции и остеопороза, где рассматриваются современные подходы и персонифицированный подбор препаратов для проведения антихеликобактерного и антиостеопоротического лечения.

В разделе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследовательской работы, даны критерии включения и исключения, описаны инструментальные и лабораторные методы исследования. Методы исследований являются информативными, современными и безопасными, соответствуют поставленным задачам. Проведен статистический анализ данных с использованием современных методов математической статистики, что позволяет проанализировать достигнутые результаты в полном объеме.

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

В разделе 3 диссертант демонстрирует анализ распространенности хеликобактерной инфекции среди женщин постменопаузального возраста и ее связь с остеопорозом. Для этого было комплексно обследовано 520 пациентов. В первом подразделе была проанализирована частота позитивных серологических тестов на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Было установлено, что частота позитивных серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* среди женщин с ОП значительно выше, чем в группе лиц, характеризующихся либо нормальным состоянием костной ткани, либо остеопенией. Во втором подразделе был проведен статистический анализ минеральной плотности кости разных отделов скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальные отделы и шейки обеих бедренных костей). Полученные результаты позволили установить, что у женщин в постменопаузе инфицирование *H. pylori* сопровождается уменьшением минеральной плотности во всех вышеуказанных зонах скелета.

В разделе 4 была выполнена оценка показателей насыщенности витамином D и цитокинового статуса у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*. Автором обнаружено и доказано, что в группе пациентов с остеопорозом наличие позитивных результатов серологического анализа на антитела к возбудителю *H. pylori* сочеталось с повышением сывороточного показателя интерлейкина-6 в 2,2 раза и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) на 40,4%, а также снижением концентраций 25-гидроксивитамина D на 14,8%.

Раздел 5 посвящен оценке роли хеликобактериоза в достижении результата от приема ибандроновой кислоты. Результаты обследования женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые прошли годовой курс антиостеопоротической терапии, показывают значительное влияние хеликобактериоза на прирост минеральной плотности L1-L4 в ответ на лечение и подтверждают роль *H. pylori* в патогенезе ОП у женщин в постменопаузе.

В разделе «Анализ и обсуждение результатов исследования» диссертантом проведен систематизированный анализ полученных данных. Изложенный в разделе материал показывает глубину знаний и умение автора анализировать и оценивать полученные результаты, что еще раз демонстрирует современный научный уровень исследовательской работы.

Результаты исследований отражены в разделе «Выводы». Пять выводов диссертации четко сформулированы, изложены в логической последовательности, имеют доказательную базу и научно-практическое значение.

Практические рекомендации диссертации могут быть использованы в процессе обучения старших курсов медицинских ВУЗов и включены в соответствующие методические рекомендации по постменопаузальному остеопорозу.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом репрезентативных клинико-лабораторных данных, применением современных исследовательских методов, корректным формированием выборок и выбором соответствующих методов математической обработки данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ. Из них 6 статей – в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Необходимо отметить, что диссертация Жадан Е.С. является новаторской. Новизна большинства полученных автором результатов обусловлена тем, что выполненное исследование – это новое направление в изучении роли инфекционного фактора и иммунных особенностей в развитии постменопаузального остеопороза, позволившее получить важные для науки и практики данные, а также открывающее перспективы для совершенствования стратегии и тактики лечения заболевания в будущем.

Автор впервые на основании комплексного системного подхода с использованием современных методов исследования выполнил анализ иммунных механизмов развития постменопаузального ОП у женщин, инфицированных *H. pylori*. Впервые установил роль *H. pylori* в уменьшении минеральной плотности различных частей скелета, определил особенности цитокинового профиля. Впервые установил влияние хеликобактериоза на ответ костной ткани на лечение препаратом ибандроновой кислоты и доказал роль проведенной эрадикации *H. pylori* в достижении эффекта от антиостеопоротической терапии.

Предложенный комплексный подход позволил существенно расширить существующие данные относительно механизма развития постменопаузального ОП у женщин, инфицированных *H. pylori* (CagA+). Результаты исследования помогут усовершенствовать раннюю диагностику, профилактику и лечение остеопороза, что положительно повлияет на прогноз и качество жизни данной категории пациентов.

Таким образом, полученные результаты и сделанные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, обладают достоверностью, новизной, отличаются теоретической и практической значимостью. Полученные результаты помогут кардинально снизить показатели заболеваемости женщин в постменопаузе, существенно сократить количество низкоэнергетических переломов, уменьшить объемы выполняемых оперативных вмешательств и риск послеоперационных осложнений, сократить материальные затраты, обусловленные переломами.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертации изредка встречаются стилистические и орфографические ошибки.

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

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, с изменениями

Диссертация Жадан Елены Сергеевны на тему «Иммунологические механизмы влияния хеликобактерной инфекции на развитие постменопаузального остеопороза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Майлян Эдуарда Апетнаковича, является самостоятельным законченным научным исследованием. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Жадан Е.С. полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от № 842 от 24 сентября 2013 г. (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 кандидата наук, а ее автор, Жадан Е.С., заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Я, Эседова Асият Эседовна, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных и отзыва о диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Жадан Елены Сергеевны в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления

действий, необходимых для проведения защиты диссертации в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии,
педиатрического, стоматологического
и медико-профилактического факультетов
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Дагестанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

А.А. Эседова

04.04.2025 г.

Подпись заведующей кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического, стоматологического
и медико-профилактического факультетов
д.мед.н., профессора Эседовой Асият Эседовны заверяю:

МП



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Дагестанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл.
Ленина, 1; тел: 8 (8722)-67-49-03; сайт: <https://dgm.ru>; электронная почта:
dgma@list.ru.