

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Дагестанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук
профессор В.Ю. Ханалиев

« » 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертации Немсадзе Илоны Гурамовны на тему «Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом гормонального и иммунного статуса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология; 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Актуальность для науки и практики

Актуальность темы определяется необходимостью совершенствования лечебных мероприятий для женщин с постменопаузальным остеопорозом. Постменопаузальный остеопороз является широко распространенным метаболическим заболеванием скелета, которое по социально-экономической и медицинской значимости стало ведущей патологией костно-мышечной системы у женщин. Наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, остеопорозу отводят роль одной из главных причин потери здоровья и смерти женщин в постменопаузальном возрасте.

Несмотря на появление новых групп антиостеопоротических препаратов, расширение количества лекарственных средств, тем не менее, процесс восстановления костной ткани длится годами. При использовании пероральных бисфосфонатов, среди которых наиболее востребованным является алендронат, минимальная продолжительность непрерывного лечения, как правило, составляет 3-5 лет. А контроль эффективности терапии проводится не ранее, чем через 12 месяцев приема препаратов. Несмотря на то, что лечение остеопороза начинают с бисфосфонатов, тем не менее, вышеуказанные препараты у ряда пациентов могут не обеспечивать достаточный терапевтический эффект. В ряде случаев отмечается низкий прирост или отсутствие прироста минеральной плотности кости, а иногда наблюдается даже отрицательная динамика показателей остеоденситометрии после 12 месячного курса терапии остеопороза.

Поэтому практическое здравоохранение нуждается в новых эффективных подходах в лечении постменопаузального остеопороза. И первостепенное значение должны иметь инновационные подходы. Огромные надежды возлагают

на индивидуальный подход, разработку индивидуальных схем терапии женщин с остеопорозом.

Инновационные методы лечения должны быть основаны на глубоком понимании патогенетических механизмов заболевания, в которых ведущее значение отводят генетическим, иммунным и гормональным факторам.

В последние годы бурно развивается и возрастает роль фармакогенетики, которая предлагает при выборе лекарственных средств, схем терапии различных заболеваний учитывать генетические особенности пациента. Использование конкретных алгоритмов ведения больных, разработанных с учетом фармакогенетических тестов, является важнейшим инструментом принятия клинических решений в медицине будущего.

При этом следует учитывать, что фармакогенетические аспекты лечения постменопаузального остеопороза исследованы крайне недостаточно. А ведь, учитывая важную роль в этиопатогенезе заболевания костной системы именно генетических факторов, несомненно, есть перспектива для развития персонафицированного подхода в лечении остеопороза.

Основные научные результаты и их значимость для науки и производства

В настоящее время, несмотря на наличие доказательств важной роли иммунных, эндокринных и генетических факторов в процессах ремоделирования костной ткани, тем не менее, механизмы участия комплекса вышеуказанных показателей в обеспечении эффекта от получаемого лечения остаются мало изученными. Впервые выполненный на современном методологическом, научном уровне комплексный анализ всех основных этиопатогенетических факторов постменопаузального остеопороза в динамике лечения алендронатом позволил расширить наши представления о патогенезе заболевания и открыть возможные причины низкой эффективности антиостеопоротической терапии.

Значимость для науки выполненного исследования заключается в том, что сделанные теоретические выводы раскрывают существенную роль иммунных и эндокринных нарушений в ответе костной системы женщин на полученное антиостеопоротическое лечение. Причем, важная роль вышеуказанных факторов проявилась не только на молекулярном уровне, но и на генетическом.

Так, впервые была исследована роль полиморфизмов генов, детерминирующих ряд основных цитокинов и гормонов (IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$, $\text{GM-CSF/IFN-}\gamma$), и доказано влияние отдельных из них на степень прироста минеральной плотности кости при приеме женщинами препарата алендроновой кислоты.

Впервые было установлено, что эффективность лечения алендронатом постменопаузального остеопороза ассоциирована с полиморфизмом ГБ2234693 гена *ESR1*/. Обладатели генотипа ТТ вышеуказанного полиморфизма имеют низкий прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков Ы-Ы4. Поэтому результаты тестирования пациентов с постменопаузальным ОП перед началом терапии на полиморфизм гз2234693 ген *ESR1* могут быть полезными для практического врача при выборе препарата для каждой конкретной женщины и индивидуализации схемы лечения.

Впервые была изучена и динамика в процессе лечения женщин с остеопорозом отдельных гормонов и цитокинов. Причем, изменения гормональных и иммунных показателей, впервые установленные у женщин с отдельными генетическими полиморфизмами, могут быть причиной выявленных ассоциаций генетических факторов со скоростью восстановления минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом в ответ на прием алендроновой кислоты.

Таким образом, вследствие проведенных исследований были установлены генетические предикторы эффективности терапии заболевания костной ткани у женщин в постменопаузе и, по крайней мере, частично, обозначены возможные их причины на молекулярном уровне.

Практическое значение результатов работы определяется тем, что по итогам исследования была разработана и апробирована персонифицированная схема лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. Внедрение данного подхода в работу медицинских учреждений даст возможность заблаговременно, еще до инициации лечения, предсказывать возможный эффект от планируемого лечения и корректировать схему терапии. В результате этого будет увеличена эффективность лечения заболевания у женщин постменопаузального возраста.

Выявленные фармакогенетические критерии при применении препаратов алендроновой кислоты открывают возможности для широкого использования индивидуальных схем терапии остеопороза у женщин в зависимости от их генетических особенностей. Вышеуказанные генетические критерии должны обязательно учитываться при назначении лечения женщинам с постменопаузальным остеопорозом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Считаем целесообразным продолжить работу по следующим направлениям:

- изучение эффективности терапии постменопаузального остеопороза при наличии у женщин различных сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистая, эндокринная, аутоиммунная патология и т.д.);
- исследование влияния различных антиостеопоротических препаратов на патогенетические механизмы постменопаузального остеопороза, в том числе на иммунные и гормональные факторы;
- исследование влияния на эффективность лечения остеопороза других, не использованных в данной работе, генетических полиморфизмов для дальнейшего развития персонифицированного подхода.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по работе не выявлено. Слишком лаконичное в ряде случаев освещение материала и единичные опечатки не портят в целом хорошего впечатления о представленной работе. 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.

Заключение

Диссертация Немсадзе Илоны Гурамовны представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. В работе изложены новые научные результаты, научно обоснованные решения, внедрение которых имеет существенное значение для медицинской науки и практики – на основании комплексного подхода, исследования иммунных и гормональных механизмов, генетических факторов обоснован дифференцированный подход и разработана персонализированная схема лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом алендроновой кислоты.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа Немсадзе Илоны Гурамовны на тему «Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом гормонального и иммунного статуса» отвечает 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 сама Немсадзе Илона Гурамовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология; 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, «06» декабря 2021 г., протокол № 3.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии педиатрического, стоматологического
и медико-профилактического факультетов
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

А.Э. Эседова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России). 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г.Махачкала, пл. Ленина, 1. Тел.: 8 (8722)-67-49-03, Электронная почта: dgma@list.ru

Даю свое согласие на автоматизированную обработку персональных данных.

Эседова Асият Эседовна

Подпись д.м.н., профессора А.Э. Оседовой заверяю:

