

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Пылиной Светланы Викторовны на тему «Мутация в гене *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственной форме первичного гиперпаратиреоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Диссертационная работа Пылиной С.В. посвящена актуальной проблеме эндокринологии — исследованию роли мутаций гена *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственном первичном гиперпаратиреозе (мПГПТ) в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1). Автором выполнено многоэтапное исследование, включающее: клинико-эпидемиологический анализ фенотипических особенностей мПГПТ, в том числе характеристик костных нарушений; проспективное исследование, выполненное на базе специализированного отделения и экспериментальный этап, сочетающий методы клеточной и молекулярной биологии с применением омиксных технологий.

Исследование обладает значимой научной новизной, что подтверждается применением инновационных методологических подходов для решения поставленных задач. В клинической части работы впервые в мире для оценки микроархитектоники проксимального отдела бедренной кости у пациентов с мПГПТ используется технология 3D-моделирования проксимального отдела бедренной кости. В отличие от 2D-исследования, получаемого при стандартной рентгеновской денситометрии (DXA), методика позволяет выявить преимущественное поражение кортикального или трабекулярного компонента костной ткани, а также локальные повреждения, являющиеся потенциальным источником низкоэнергетических переломов в будущем.

Одним из важных результатов исследования стало выявление 10 ранее не описанных герминальных вариантов в гене *MEN1*, 3 из которых классифицированы как варианты с неопределённой клинической значимостью. Полученные результаты расширяют представления о генетическом ландшафте синдрома МЭН1 и требуют проведения дальнейших функциональных исследований (*in vitro* и *in silico*) для верификации их патогенного потенциала.

В фундаментальном блоке исследования используется пациент-специфическая клеточная модель, созданная путём репрограммирования фибробластов в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) методом трансфекции факторов плюрипотентности (Oct-3/4, Klf-4, Sox2, Glis1, c-Myc) с использованием вектора на основе мРНК. Этот подход, в отличие от традиционно применяемых животных моделей, обеспечивает высокую репрезентативность полученных результатов, поскольку исключает межвидовые различия в костной метаболизме. Последующая дифференцировка ИПСК в клетки подобные мезенхимальным стволовым (МСК-подобные клетки) и далее в остеобласты позволила изучить влияние мутации на остеогенез на транскриптомном уровне, что подтвердило гипотезу о снижении остеобластогенеза и минерализации костного матрикса при изучаемом варианте *MEN1*: c.1230 dupC.

Таким образом, используемые в работе методы и подходы взаимосвязаны, логически согласованы и направлены на достижение единой цели, что подтверждает их методологическую целостность.

Автореферат оформлен традиционно: описана актуальность исследования, основное содержание работы, результаты, выводы и практические рекомендации. Иллюстрации и таблицы наглядны и дополняют текстовую часть. Поставленные задачи решены, выводы отражают полученные результаты. Практические рекомендации носят характер обсуждения.

По теме диссертации опубликовано 3 полнотекстовые оригинальные рукописи (2 из которых включены в перечень ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и 1 статья, входящая в Q1, индексируемая в международных базах данных Scopus и Web of Science) и 4 тезиса международных и российских конференций.

На основании представленных в автореферате материалов можно сделать вывод, что диссертационное исследование Пылиной С.В. «Мутация в гене *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственной форме первичного гиперпаратиреоза» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование. Диссертант продемонстрировал глубокое понимание проблемы, владение современными методами анализа и способность к интеграции фундаментальных и клинических данных. Работа полностью соответствует заявленной специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

По своей новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация Пылиной Светланы Викторовны на тему «Мутация в гене *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственной форме первичного гиперпаратиреоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № Викторова заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Президент ГБУЗ «Эндокринологический  
диспансер Департамента здравоохранения  
города Москвы,  
доктор медицинских наук, профессор

Анциферов М.Б.

«14» апреля 2025 г.

**Подпись доктора медицинских наук Анциферова М. Б. «заверяю»**

Специалист по кадрам

ГБУЗ «Эндокринологический диспан

С.В. Юзифович

Контактная информация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», Адрес организации: 119034, город Москва, улица Пречистенка, дом 37; Телефон: +7 (499) 550-01-55; Web-сайт: <http://endocrin-dispanser.ru>