

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

Н.И.Крихелли


апрель 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу 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).

Актуальность темы диссертации

Изучение особенностей костного фенотипа при редких наследственных формах первичного гиперпаратиреоза, к которым относится гиперпаратиреоз, ассоциированный с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1), является крайне актуальной задачей. На сегодняшний день, доступные данные о частоте и степени тяжести костных нарушений при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе (мППТ) малочисленны и противоречивы. Прежде всего, это связано с орфанностью заболевания, отсроченной диагностикой ввиду ограниченности генетического скрининга, а также потенциальным влиянием других компонентов синдрома на костную систему. В клинических исследованиях, костные нарушения при данной форме заболевания, как правило, оцениваются на неоднородных выборках: пациенты значительно различаются по возрасту манифестации, длительности, фазе заболевания (активная фаза, персистенция или рецидив заболевания), а также комбинации с другими компонентами синдрома МЭН1.

При анализе имеющихся литературных данных очевидным становится отсутствие описания особенностей микроархитектоники, степени вовлечения кортикальной и трабекулярной костной ткани в патологический процесс. Кроме того, малоизученным остается вопрос о восстановлении минеральной плотности кости (МПК) после паратиреоидэктомии (ПТЭ) у пациентов с мППТ. Исследования по взаимосвязи костных нарушений с объемом/исходами хирургического лечения не проводились. В дополнение к выше сказанному, среди потенциальных причин, обуславливающих тяжесть костной патологии при мППТ, рассматривается нарушение регуляции менином минерализации костного матрикса и дифференцировки остеобластов. Однако фундаментальные исследования этого вопроса имеют ряд существенных ограничений, поскольку выполнены с применением животных моделей, что не позволяет экстраполировать полученные данные на человека ввиду межвидовых различий в костном метаболизме.

Научная и практическая ценность диссертации

Ценность научной работы соискателя заключается в комплексном изучении особенностей костного фенотипа при мПГПТ с использованием клинических и фундаментальных методов исследования.

С использованием Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации, впервые описаны фенотипические особенности и костные нарушения при генетически верифицированного мПГПТ. Оценены показатели генетического скрининга по данной нозологии.

При изучении костных нарушений при мПГПТ в рамках специализированного отделения для установления диагноза МЭН1 использовался исключительно генетический критерий, что позволило исключить пациентов с фенокопиями. В исследовании применялись строгие критерии включения и исключения, позволяющих устранить дополнительное влияние возраст-ассоциированных и эндокринных факторов на костную систему. Для изучения особенностей поражения кортикального и трабекулярного компонента костной ткани при мПГПТ использовалась инновационная малоинвазивная методика 3D-моделирования бедренной кости, которая продемонстрировала высокую информативность для оценки кортикального и трабекулярного поражения костной ткани при мПГПТ, что позволило рекомендовать ее в качестве дополнительного метода исследования в данной популяции пациентов. Изучены особенности восстановления костной ткани при достижении ремиссии заболевания через 1 год после проведенной ПТЭ.

В рамках фундаментального блока работ получена *in vitro* модель остеобластов человека с мутацией в гене *MEN1*, созданная на основе пациент-специфичной линии индуцированных плюрипотентных клеток (ИПСК) с мутацией в гене *MEN1* путем постадийной дифференцировки ИПСК в клетки подобные мезенхимальным стволовым и далее в остеобласты. На полученной

клеточной модели методом транскриптомного анализа было показано влияние менина на дифференцировку остеобластов и минерализацию костного матрикса, что может выступать дополнительным фактором, обуславливающим тяжесть костных нарушений при этом заболевании.

В работе выявлено 10 ранее не описанных вариантов мутаций в гене *MEN1*, 3 из которых имеют неизвестную клиническую значимость.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточной по объему обследованной выборкой пациентов и полученным объемом данных клинико-лабораторных исследований с применением современного оборудования, а также корректной статистической обработкой материала с использованием современных методик статистического анализа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, аргументированы, не противоречат представленным результатам исследования.

Диссертационная работа Пылиной Светланы Викторовны изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов и обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками. Библиография включает 186 источников. Главы имеют структурированную основу и отражают цель и поставленные задачи.

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.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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), является законченной научной квалификационной работой, в которой решается научная задача комплексного изучения особенностей костного фенотипа при мПГПТ с использованием клинических и фундаментальных методов исследования, что существенно расширяет возможности для персонализации лечения костных нарушений при данной орфанной форме заболевания.

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 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 №

1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 г № 1382, а ее автор Пылина Светлана Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Отзыв обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Протокол № 04/25 от «31» марта 2025 г.).

Профессор кафедры эндокринологии

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

доктор медицинских наук



Бирюкова Елена Валерьевна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«15» апреля 2025 г.



Бирюкова Елена Валерьевна

Подпись профессора кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России доктора медицинских наук Бирюковой Е.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

доктор медицинских наук, про

«16» апреля 2025 г.



Васюк Юрий Александрович

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Почтовый адрес: 127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Контактный телефон: +7 (495) 609 – 67–00

Email: info@rosunimed.ru