

В диссертационный совет 21.1.045.01
при ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова» Минздрава России
(117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11)

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Дудинской Екатерины Наильевны на
диссертационную работу Жукова Артема Юрьевича «Особенности
метаболизма витамина D при первичном гиперпаратиреозе и
гипопаратиреозе», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология
(медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационного исследования

Нарушения кальций-фосфорного обмена, включая первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, представляют собой серьезную медико-социальную проблему, ассоциированную не только с ухудшением качества жизни пациентов, но и с повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Особую значимость приобретает изучение этих состояний в свете новых данных о роли витамина D как прогностического маркера и потенциального терапевтического фактора.

Современные исследования подчеркивают, что поддержание оптимального минерального гомеостаза при гипопаратиреозе требует комплексного подхода, учитывающего не только заместительную терапию кальцием и активными метаболитами витамина D, но и коррекцию его исходного дефицита. Последние клинические наблюдения демонстрируют, что даже при адекватной терапии у 30-40% пациентов с гипопаратиреозом сохраняются субоптимальные уровни витамина D, что может усугублять течение заболевания.

Проведенное исследование восполняет существующий пробел в понимании патофизиологических механизмов нарушений минерального обмена и открывает новые перспективы для персонализированного подхода к лечению пациентов с первичным гиперпаратиреозом и гипопаратиреозом. Полученные данные особенно актуальны в контексте современных тенденций прецизионной медицины и поиска новых биомаркеров для оценки эффективности терапии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Большинство предыдущих исследований по изучаемой проблематике отличались разнородным дизайном и были сосредоточены на отдельных аспектах метаболизма витамина D. Значительная часть работ проводилась до внедрения современных методов лабораторной диагностики, характеризующихся высокой чувствительностью и воспроизводимостью. Кроме того, исследования часто фокусировались только на отдельных звеньях витамин-D-метаболизма, не учитывались современные представления о роли эпимерных форм витамина D, отсутствовали данные о динамике показателей на фоне интервенционной терапии.

Впервые в настоящем исследовании выполнен комплексный анализ метаболизма витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе с применением высокоэффективных современных методик и одновременного определения 5 ключевых метаболитов витамина D, что и определяет его безусловную научную новизну.

Особого внимания заслуживает тот факт, что исследование проводилось с учетом последних рекомендаций по стандартизации определения метаболитов витамина D (Vitamin D Standardization Program), что обеспечивает высокую воспроизводимость и достоверность полученных результатов. Использование современных аналитических методов позволило

впервые выявить ранее неизученные аспекты витамин-D-метаболизма при эндокринных заболеваниях.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Проведенное исследование позволило получить принципиально новые данные о метаболизме витамина D при паратиреоидных нарушениях: впервые проведено одновременное определение полного спектра метаболитов витамина D, установлены корреляционные взаимосвязи между различными фракциями витамина D и показателями минерального обмена, разработаны математические модели прогнозирования витаминного статуса

Помимо этого, исследованы другие ключевые параметры кальций-фосфорного обмена и лабораторные маркеры тяжести заболеваний, что позволило сформировать целостное представление о механизмах активации, инактивации и эпимеризации витамина D, а также об их связи с основными лабораторными показателями течения патологий. Данные наблюдения при дальнейшей разработке могут лечь в основу изменения алгоритмов лечения изучаемых заболеваний.

Наибольший практический интерес представляет вывод о безопасности с точки зрения усугубления гиперкальциемии болюсного приема колекальциферола при первичном гиперпаратиреозе, ранее вызывавшего опасения у клиницистов. Интересной находкой стало выявление супрафизиологических концентраций кальцитриола у большинства пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию.

Кроме того, полученные данные позволяют пересмотреть общепринятые представления о метаболизме витамина D, включая возможное отсутствие строгой реципрокности между процессами его активации и инактивации, а также роль сывороточного содержания кальция в регуляции активации витамина D без участия паратиреоидного гормона.

Представленные данные существенно расширяют современные представления о регуляции кальций-фосфорного обмена и открывают новые перспективы для совершенствования лечения пациентов с паратиреоидными нарушениями. Особую ценность работе придает сочетание фундаментальных открытий с непосредственной возможностью их клинического применения.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций

Научная обоснованность и достоверность результатов исследования подтверждаются тщательно продуманным дизайном работы, включающим проспективное наблюдение пациентов с первичным гиперпаратиреозом до и после приема болюсной дозы колекальциферола, формирование репрезентативных групп сравнения, а также применение современных высокоточных методов анализа - высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, валидированной в рамках международной системы контроля качества DEQAS.

Корректная статистическая обработка данных, сопоставление результатов с регистровыми данными и четкое обозначение ограничений исследования обеспечивают высокую достоверность полученных результатов, которые всесторонне характеризуют особенности метаболизма витамина D при изучаемых патологиях и могут быть экстраполированы на общую популяцию пациентов, что в совокупности не оставляет сомнений в научной обоснованности сформулированных положений, выводов и практических рекомендаций.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации широко отражены в печатных работах и доложены на российских и международных конференциях. По

материалам диссертации опубликовано 9 работ, включая 4 статьи в журналах, индексируемых в базе SCOPUS (в том числе одна в журнале первого квартиля и две — второго квартиля), а также 5 тезисов научных конференций.

Оценка структуры, содержания, соответствие требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа Жукова А.Ю. полностью соответствует требованиям ВАК РФ, демонстрируя классическую структуру научного исследования: введение, четыре содержательные главы (включая обзор литературы, описание методологии, анализ результатов и их интерпретацию), заключение с выводами и практическими рекомендациями, а также справочный аппарат. На 127 страницах текста автор органично сочетает теоретический анализ (218 источников, 11 из которых - отечественные) с собственными эмпирическими данными, представленными в 10 таблицах и 14 рисунках.

Логичное построение работы, последовательное изложение материала и стилистическая целостность свидетельствуют о глубокой проработке темы и методологической грамотности автора. Особого внимания заслуживает тщательная детализация методов исследования и статистического анализа, а также практика немедленного обсуждения полученных результатов после каждого раздела, что значительно повышает читабельность работы.

Представленный автореферат точно передаёт суть и содержание диссертационной работы, позволяя составить полное представление о качестве и значимости проведённых исследований. По содержанию работы принципиальных замечаний не имеется - исследование соответствует всем критериям научной новизны, достоверности и практической значимости.

Вместе с тем имеется ряд замечаний и вопросов, не носящих принципиального характера:

1. Большинство пациентов с ГипоПТ получали альфакальцидол и колекальциферол. Как это могло повлиять на результаты? Были ли учтены возможные искажения, связанные с медикаментозной нагрузкой?
2. Автор рекомендует избегать болюсного приема колекальциферола у пациентов с выраженной гиперкальциемией ($\geq 3,00$ ммоль/л). Каковы альтернативные стратегии коррекции дефицита витамина D у таких пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Жукова Артема Юрьевича «Особенности метаболизма витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология, выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук Мокрышевой Натальи Георгиевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной эндокринологии научной задачи по изучению метаболизма витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и гипопаратиреозом.

По актуальности темы, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, а также их достоверности и новизне диссертационная работа Жукова Артема Юрьевича «Особенности метаболизма витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., №

426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г., с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ № 751 от 26.05.2020 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией возрастных
метаболических и эндокринных нарушений,
ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)

Дудинская Е.Н.

Даю согласие на обработку
моих персональных данных.

«27» мая 2025 г.

Дудинская Е.Н.

Подпись доктора медицинских наук Дудинской Е.Н. заверяю

Ученый секретарь,

кандидат медицинских наук,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)

Демина О.М.

Контактная информация:

Обособленное структурное подразделение — Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16

Телефон: +7 (499) 187-12-54

e-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Web-сайт: <https://rgnkc.ru/>