

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Горопцовой Натальи Владимировны на диссертационную работу Поваляевой Александры Александровны «**Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время известно, что пациенты с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией имеют повышенный риск переломов, приводящих к выраженному снижению качества жизни и являющихся одной из причин инвалидизации. Поэтому одной из важных задач лечения таких больных является проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска переломов.

Во всем мире для профилактики остеопороза и переломов применяют препараты витамина D, которые широко доступны и недороги. У пациентов с эндокринными заболеваниями, такими как болезнь Иценко-Кушинга (БИК) и акромегалия, для этих целей традиционно также используют препараты витамина D, однако при их назначении не учитывается возможное влияние гормональной гиперпродукции на метаболизм витамина D, продемонстрированное в экспериментальных работах.

Появление масс-спектрометрических методов позволило выявить более 50 метаболитов витамина D, при этом биологическая роль и клиническая значимость их определения не до конца изучена, в тоже время нарушение этапов многоступенчатого процесса метаболизма витамина D может вести к дезорганизации образования и реализации эффектов активной его формы и отражаться на эффективности проводимых профилактических мероприятий.

Представленные в литературе данные относительно сывороточных уровней метаболитов витамина D как при акромегалии на фоне избыточной продукции соматотропного гормона, так и при эндогенном гиперкортицизме вследствие повышенной продукции адренокортикотропного гормона противоречивы.

Все вышеизложенное подчеркивает особый научный и практический интерес исследования, проведенного соискателем, а тема диссертационной работы А.А. Поваляевой, целью которой является выявление отличительных особенностей метаболизма витамина D у пациентов с акромегалией и БИК по сравнению со здоровыми лицами в условиях терапии болюсной дозой колекальциферола, путем динамической оценки спектра циркулирующих метаболитов витамина D, свободного витамина D и основных транспортных белков, является актуальной для как для современной эндокринологии, так и для клинической медицины в целом.

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

Проведенное исследование, безусловно, обладает научной новизной. Впервые в Российской Федерации автором изучены вопросы метаболизма витамина D среди здоровых лиц, в том числе определено состояние метаболизма витамина D при нагрузке болюсной дозой колекальциферола и при различном исходном содержании витамина D в организме. Анализ полученных данных позволил выдвинуть рекомендации по исследованию метаболитов витамина D (в частности, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) при оценке статуса витамина D и дать его пороговое значение в 1,6 нг/мл, требующееся для адекватного подавления избыточной секреции паратгормона. Автором создана модель прогноза уровня витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) на фоне приема болюсной дозы колекальциферола в дозе 150 000 МЕ.

Впервые автором выполнено изучение широкого спектра метаболитов и основных транспортных белков витамина D у пациентов с акромегалией и БИК, в том числе при приеме болюсной дозы колекальциферола. На основании полученных новых данных описаны отклонения метаболизма витамина D и особенности динамики $25(\text{OH})\text{D}_3$. А.А. Поваляева продемонстрировала, что при акромегалии на эффективность болюсного приема колекальциферола негативно влияет активность заболевания, а отсутствие ожирения у данных больных не гарантирует аналогичного здоровым лицам прироста уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$, а при наличии ожирения у пациентов с БИК прирост $25(\text{OH})\text{D}_3$ в ответ на болюсную дозу больше, чем у здоровых лиц. Изучение динамики метаболитов витамина D после приема 150 000 МЕ колекальциферола показало, что при акромегалии отмечалась повышенная выработка $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и сниженная продукция неактивного метаболита $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, на основании чего автор заключила о нежелательности приема активных метаболитов витамина D ввиду повышенной его эндогенной продукции. Автором показано, что при БИК на фоне приема витамина D уровни активного метаболита были сопоставимы с таковыми в здоровом контроле, а содержание неактивного метаболита было значимо ниже, что послужило обоснованием для рекомендации по использованию стандартных доз колекальциферола при данном состоянии в клинической практике.

Таким образом, диссертационная работа Поваляевой А.А., несомненно, обладает научной новизной и практической значимостью.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты проведенного исследования расширили понимание нормального метаболизма витамина D, в том числе его регуляции при

недостаточном содержании в организме и при назначении лечебных доз колекальциферола. Полученные автором результаты также свидетельствуют о наличии комплексных отклонений в метаболизме витамина D при БИК и акромегалии в сравнении со здоровыми лицами, что является ценным дополнением к знанию о патогенезе данных заболеваний.

Кроме того, результаты работы открывают возможности внедрения метода исследования спектра метаболитов витамина D на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в клиническую практику, что обуславливает практическую значимость выполненного исследования.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций

В представленной работе соискатель четко сформулировал цели и задачи исследования, которые были решены по итогам выполнения работы благодаря продуманному дизайну исследования, достаточному объему групп, использованию современных методов исследования и адекватных методов статистической обработки собранного материала. Примечательно, что используемый в ходе реализации проекта метод определения метаболитов витамина D отвечает требованиям международной программы внешней оценки качества DEQAS, в связи с чем полученные результаты не только представляют собой ценный вклад в отечественную науку, но и являются релевантными для мировой науки. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации, вытекающие из проведенного исследования, аргументированы и логичны, следуют из системного анализа полученных данных.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации в отражены в 15 печатных работах, включая 4 полнотекстовых статьи в журналах, индексируемых в реферативной базе данных SCOPUS (в том числе в журнале первого квартиля – 1, в журнале второго квартиля – 1); 2 полнотекстовых статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований; 7 тезисов в сборниках материалов зарубежных конференций и 1 – на российском конгрессе.

Оценка структуры, содержания, соответствие требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии РФ. Диссертация Поваляевой А.А. изложена на 139 страницах и имеет классическую структуру, состоящую из введения, трех основных глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 19 отечественных и 227 зарубежных источников. Все разделы диссертационной работы логически связаны.

Полученные данные хорошо проиллюстрированы 24 информативными таблицами и 20 рисунками.

В разделе «Введение» представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также личное участие автора диссертации в проведенной работе. Цель и задачи исследования

сформулированы корректно. Положения, выносимые на защиту, сформулированы на основании задач исследования и полученных автором результатов проведенной работы. Методические подходы к их решению обоснованы и информативны.

Обзор литературы охватывает работы, представленные с 1968 по 2021 гг., что дает исчерпывающее понимание проблемы исследования.

В главе «Материалы и методы» описаны дизайн и условия проведения исследования, обозначены критерии включения и исключения, описаны использованные методы клинического и лабораторного обследования, методы статистической обработки полученных данных.

Собственные результаты исследования представлены логично и отражают поставленные задачи, а также имеют как теоретическое, так и прикладное значение. Каждая подглава заканчивается разделом обсуждения полученных результатов, что облегчает восприятие изложенного материала. Даны ограничения исследования. После данной главы представлено заключение.

Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Они основаны на результатах исследования и научно обоснованы.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, обладает внутренним единством, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о глубоком знании соискателем анализируемой тематики.

Основные положения исследования отражены в автореферате, который соответствует содержанию диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако к диссертанту имеются следующие вопросы:

1. Может ли быть использовано значение уровня общего 25(OH)D для прогноза прироста его концентрации в крови при приеме болюсной дозы колекальциферола?

2. Чем можно объяснить, что в Вашем исследовании при приеме 150 000МЕ витамина D у здоровых лиц с его дефицитом в течение первых 7 дней не отмечалось увеличения уровня кальция и фосфора в крови при значимом повышении уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ уже на следующий день после приема, которое сохранялась на протяжении всего периода наблюдения?
3. Как объяснить отсутствие корреляции между приростом $25(\text{OH})\text{D}_3$ и ИМТ у пациентов с БИК в отличие от здорового контроля, у которых наблюдалась значимая отрицательная связь между этими показателями?

Заключение

Диссертационная работа Поваляевой А.А. «Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Пигаровой Е.А., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной эндокринологии научной задачи по изучению метаболизма витамина D у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

По актуальности темы исследования, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Поваляевой Александры Александровны «Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции №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. и № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология.

Официальный оппонент

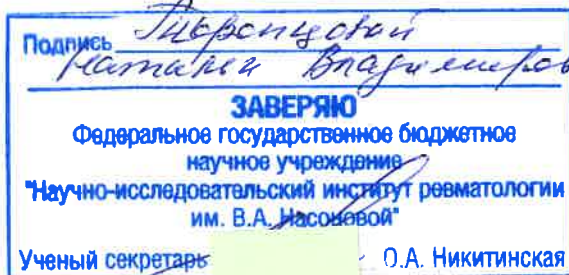
Заведующий лабораторией остеопороза
отдела метаболических заболеваний
костей и суставов
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук


Торопцова Н.В.

Даю согласие на обработку
моих персональных данных.

«25» августа 2022 г.


Торопцова Н.В.



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"
(ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.
Телефон: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sokrat@irramn.ru; web-сайт: <https://rheumatolog.su/>