

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Орловой Яны Артуровны на диссертационную работу Добревой Екатерины Александровны «Основы формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология

### Актуальность темы диссертации

Метаболические заболевания (сахарный диабет, предиабет, дислипидемия, гиперурикемия) и многочисленные сердечно-сосудистые патологии являются одной из самых глобальных проблем современного здравоохранения. Увеличение их распространенности во всем мире обусловлено многокомпонентным влиянием социально-экономических, демографических, экологических и генетических факторов. Важную роль играют и т.н. «болезни цивилизации» - увеличение потребления высококалорийных и рафинированных пищевых продуктов, малоподвижного образа жизни. В этом свете крайне важно выявлять факторы, способствующие развитию метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности если эти факторы – модифицируемые.

В последние годы с ростом осведомленности врачебного сообщества и расширением диагностических возможностей первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает все больше места в структуре эндокринной заболеваемости. Известно, что ПГПТ приводит к поражению костной ткани, к развитию нефрокальциноза и нефролитиаза, язвенному поражению верхних отделов

желудочно-кишечного тракта. Однако, на сегодняшний день накоплено достаточно сведений, говорящих о том, что ПГПТ способен напрямую влиять на состояние сердечно-сосудистой системы и на развитие метаболических заболеваний (МЗ). Это связано с влиянием как избыточных концентраций паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови, так и с гиперкальциемией. И ПТГ, и кальций способны влиять на состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к развитию артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и других заболеваний. Описано влияние кальциемии и ПТГ на углеводный обмен, в частности, на риск развития сахарного диабета. Однако, точные механизмы, обуславливающие формирование сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (ССЗ) при ПГПТ, остаются недостаточно изученными.

Диссертационная работа Добревой Е.А. посвящена выяснению патогенетической связи между нарушениями минерального обмена при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) и развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Интерес к данной теме обусловлен тем, что эпидемиологические исследования демонстрируют большую, нежели популяционная, распространенность артериальной гипертензии, диабета и др. кардиоваскулярных и метаболических нарушений. В работе особое внимание уделено группе пациентов с ПГПТ, еще не имеющих манифестных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, что позволяет судить о субклинических изменениях, вызываемых ПГПТ.

В ходе работы автор акцентирует внимание на роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе артериальной гипертензии при ПГПТ. Многими учеными признается наличие взаимосвязи между минеральным обменом и РААС. Несмотря на то, что изучение этой взаимосвязи ведется в течение длительного времени, природа этого явления до конца не понятна. Также остается открытым вопрос о поражении

эндотелия при ПГПТ и об особенностях эндокринной функции поджелудочной железы при данном состоянии.

На текущий момент клинические и лабораторные особенности течения ПГПТ охарактеризованы достаточно подробно, однако, место кардиоваскулярной и метаболической патологии в спектре осложнений ПГПТ остается неясным. В связи с этим крайне актуальным является проведение не только фундаментального, но и эпидемиологического этапа диссертационной работы, задачей которого является попытка ответить на вопрос о влиянии минерального обмена на развитие и течение данных заболеваний.

### **Научная новизна результатов исследования**

Исследования, посвященные сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям при ПГПТ, активно ведутся на протяжении последних лет, однако, все же, достаточно лимитированы. Многие публикации посвящены изучению отдельных особенностей данного состояния. Однако, ценность диссертационной работы Добревой Е.А. заключается в комплексном подходе к оценке факторов, влияющих на развитие кардиоваскулярных и метаболических заболеваний у пациентов с патологией минерального обмена.

Автором проанализированы эпидемиологические, клинические, лабораторные, гормональные факторы, которые могут повлиять на развитие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний при ПГПТ.

Наибольшей научной новизной обладают результаты исследования, выполненного с использованием эугликемического и гиперинсулинемического клэмп-тестов – «золотого стандарта» оценки функции бета-клеток поджелудочной железы. Однако и в клинической части работы автор стремился сформировать четкие группы для сравнения,

максимально полно обследовать пациентов, что позволило сформировать убедительные выводы.

Говоря о других частях работы, необходимо отметить, что ее результаты имеют большой потенциал для развития новых методов профилактики сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у пациентов с ПГПТ (например, расширения показаний к хирургическому лечению). На текущий момент все имеющиеся способы лечения ПГПТ или коррекции вызванных ПГПТ осложнений не учитывают наличие у пациентов сердечно-сосудистых или метаболических заболеваний, как и предикторов таковых.

Наконец, хочется отметить новизну задачи, которую ставил перед собой автор при оценке функции эндотелия при ПГПТ. Несмотря на то, что традиционно для оценки эндотелиальной дисфункции используются «классические» маркеры, автором было отдано предпочтение менее изученному, но более патогенетически обоснованному маркеру – эндоглину, рецептору трансформирующего фактора роста бета.

### **Научная обоснованность и достоверность положений и выводов, сформулированных в диссертации**

До формирования научной гипотезы автором проанализирован большой объем имеющихся данных по теме исследования, что отражено в литературном обзоре. Из обзора четко вытекают те научные вопросы, которые еще не решены, что позволяет автору корректно спланировать исследование.

Научная обоснованность положений и выводов диссертационной работы подкрепляется грамотным дизайном каждой части исследования. Все части работы спроектированы таким образом, чтобы дать максимально точный ответ на ту или иную задачу исследования. Выборка в различных фрагментах исследования достаточна для формулировки выводов на

основании полученных результатов. Следует отметить, что в каждой части автором корректно используются методы статистической обработки полученного материала.

Достоинством работы является ее научная целостность – результаты каждого этапа исследования ставят вопросы для следующего этапа. Это делает диссертационную работу очень логичной и легкой для восприятия, несмотря на сложность дизайна определенных ее фрагментов.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, есть уточняющие вопросы, которые хотелось бы дополнительно обсудить. В частности, интересна позиция автора относительно патогенеза нарушений жесткости магистральных артерий и функции эндотелия в условиях гиперкальциемии.

В целом, диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, обладает внутренним единством и является законченным научным трудом, в котором выявлена совокупность факторов, влияющих на развитие нарушений углеводного, пуринового, жирового обмена и сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ.

### **Заключение**

Диссертация Добревой Екатерины Александровны «Основы формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология, является научно-квалификационной работой, в которой изложены научно обоснованные решения важной проблемы здравоохранения – выявления и предотвращения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний при первичном гиперпаратиреозе.

Диссертационная работа Добревой Екатерины Александровны по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований,

теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690), а ее автор Добрева Екатерина Александровна, достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения  
Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ)  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,  
доктор медицинских наук, доцент

  
Орлова Яна Артуровна

Согласна на обработку моих персональных данных

«24 05 2023г.

  
Орлова Яна Артуровна

Подпись д.м.н., доцента Я.А.Орловой заверяю

Зам. Директора по научно-образовательной работе  
обособленного подразделения МНОЦ ФГБОУ ВО  
«Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»,  
кандидат медицинских наук

  
Акопян Жанна Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Адрес: 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10  
Тел: +7 (495) 531-27-43, Адрес электронной почты: YAOrlova@mc.msu.ru  
Web-сайт: <http://mc.msu.ru/>