

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 Скрипниковой Ирины Анатольевны 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

Общая характеристика работы

Пристальное внимание к витамину D различных научных сообществ в настоящее время обусловлено обнаружением его рецепторов в большинстве органов и тканей организма человека и участием в патогенетических механизмах многих хронических заболеваний. Диссертационное исследование Артема Юрьевича Жукова посвящено проблеме, находящейся в фокусе современной клинической и экспериментальной эндокринологии – комплексному изучению метаболизма витамина D в условиях избыточной и недостаточной секреции паратиреоидного гормона. Работа нацелена не только на фундаментальное изучение проблемы, но и на стремление найти ответ на практикоориентированные клинические вопросы, касающиеся аспектов применения препаратов витамина D.

Актуальность

В условиях нарастающего в последние десятилетия клинического интереса к нарушениям минерального обмена, в частности первичного гиперпаратиреоза, понимание особенностей метаболизма витамина D в данном контексте является важнейшей предпосылкой для оптимизации

лечения. В современной литературе, несмотря на использование препаратов витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе, систематизированного, комплексного и достоверного анализа профиля его метаболитов практически нет. Именно на изучение этого аспекта и направлена представленная диссертация, что несомненно обуславливает ее актуальность и важность.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Большинство фундаментальных исследований по изучению метаболизма витамина D, на основании которых сформировано текущее представление об этом процессе, было проведено в 70-80х годах прошлого века с использованием лабораторных методов не отличавшихся высокой специфичностью и воспроизводимостью. Большая часть таких работ при изучаемых патологиях была направлена лишь на оценку процесса активации витамина D.

В настоящем диссертационном исследовании автор комплексно подходит к изучению данной проблемы, для чего используются адекватные материалы и методы, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией, признанную в настоящее время «золотым стандартом» в определении метаболитов витамина D. Впервые в работе изучались не только процесс активации витамина D, но и процессы инактивации и эпитеризации, изменения которых тоже могут способствовать нарушению кальций-фосфорного обмена. К числу ключевых достижений работы следует отнести следующие впервые достигнутые результаты:

- Проведен анализ широкого спектра метаболитов витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе и сравнение с таковым у здоровых лиц.

- Установлено отсутствие прямой зависимости концентраций кальцитриола и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что позволяет поставить под сомнение существующую теорию строгой зависимости между процессами активации и инактивации витамина D.

- Показано, что болюсный прием 150 000 МЕ колекальциферола при первичном гиперпаратиреозе не приводит к значимому нарастанию гиперкальциемии что говорит о хорошей переносимости высокодозных препаратов витамина D и является важным наблюдением для клинической практики.

- Обнаружены неожиданно высокие концентрации кальцитриола у пациентов с гипопаратиреозом на фоне стандартного медикаментозного лечения, что, учитывая достоверность метода определения, требует переоценки подходов к контролю терапии.

- Предложена модель прогнозирования концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ при ПГПТ на основании значений фосфора и ПТГ в крови.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты работы создают предпосылки для пересмотра подходов к лечению первичного гиперпаратиреоза и гипопаратиреоза, в том числе в разрезе персонализации терапии. Ряд выводов уже сейчас имеет потенциал к включению в клинические рекомендации и алгоритмы.

Результаты также закладывают фундамент для клинических исследований, оценивающих зависимость параметров витамина D и исходов изучаемых заболеваний.

Кроме того, наблюдения, касающиеся общих процессов регуляции кальций-фосфорного обмена могут быть рекомендованы для включения в последипломные образовательные программы по соответствующим дисциплинам

Достоверность и обоснованность положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Для решения научной проблемы автором четко сформулированы цели и задачи. Адекватно выбраны материалы и методы исследований, включая наиболее современные лабораторные методики. Обоснованность полученных результатов подтверждается использованием достаточного количества клинического материала и современных методов исследования. Статистическая обработка проведена корректно и тщательная интерпретация ограничений исследования способствуют обоснованности результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации четко и логично сформулированы, обоснованно вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным целям и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Жукова А.Ю. изложена на 127 страницах печатного текста. Диссертация составлена по традиционному плану: введения с обзором литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Текст диссертации хорошо структурирован, содержание глав изложено последовательно и логично. Список литературы оформлен корректно и включает 218 источников (из них 11 отечественных и 207 зарубежных). Текст иллюстрирован 14 рисунками и 10 таблицами.

Во «Введении» отражена актуальность исследования, определены его цели и задачи, обоснована новизна, научная и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы дается четкое представление о состоянии проблемы в российской и зарубежной науке; о сложности процесса метаболизма витамина D и его нарушениях, приводящих к развитию заболеваний, сопровождающихся кальций-фосфорным дисбалансом; о наличии дискуссионных аспектов; необходимости совершенствования терапевтических подходов к лечению заболеваний с повышенной и недостаточной секрецией паратиреоидного гормона.

В главе «Материалы и методы» автор дает подробную характеристику исследуемых групп, и используемых методов. В тексте диссертации и автореферата используется термин «выборки», однако выделенные группы пациентов в процессе исследования не являются выборками и должны трактоваться только как группы.

В клинических главах диссертации проведен детальный анализ полученных результатов собственного исследования в последовательности, соответствующей поставленным задачам. Четко изложены результаты, отражающие особенности метаболизма витамина D, ассоциированные с избыточной и недостаточной секрецией паратиреоидного гормона; факты, свидетельствующие об отсутствии абсолютной реципрокности регуляции процессов активации и инактивации витамина D. Доказана безопасность приема болюсной дозы колекальциферола при гиперпаратиреозе. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам диссертационной работы. Практические рекомендации сформулированы закономерно и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Результаты исследований преимущественно опубликованы в высокорейтинговых международных изданиях, что дополнительно свидетельствует об их актуальности и

важности. Также материалы были неоднократно представлены на отечественных и международных конгрессах и конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Жуковым А.Ю. подготовлен соответствующий по содержанию диссертации автореферат, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Автореферат изложен в традиционном стиле на 26 страницах, иллюстрирован 5 рисунками и 6 таблицами.

Содержание диссертационной работы соответствует научной специальности 3.1.19 эндокринология (медицинские науки). Существенных замечаний по диссертационной работе не имеется.

В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить высокие концентрации кальцитриола у пациентов с гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения и каковы возможности профилактики?
2. Почему пациентам с ПГПТ и уровнем кальция в сыворотке крови, именно $\geq 3,00$ ммоль/л, Вы не рекомендуете болюсный прием колекальциферола в дозе 150 000 МЕ? Какие биохимические предпосылки к возможному усугублению гиперкальциемии надо учитывать практическим врачам?

Заключение

Диссертационная работа Артема Юрьевича Жукова «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 доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН Натальи Георгиевны Мокрышевой, представляется завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной эндокринологии задачи по изучению особенностей метаболизма витамина D при первичном гиперпаратиреозе и гипопаратиреозе.

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 (со всеми последующими изменениями и дополнениями в утверждённом постановлении Правительства Российской Федерации), а ее автор Жуков Артем Юрьевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
руководитель отдела профилактики
остеопороза и коморбидных состояний
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России



Скрипникова И.А.

