

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.10.2022 г. № 216

**О присуждении Поваляевой Александре Александровне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 30.06.2022 г. (протокол № 211/3) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Поваляева Александра Александровна, 1994 года рождения, в 2017 году с отличием окончила факультет фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Лечебное дело», диплом № ААН 2505012.

С 2017 по 2019 год проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Эндокринология» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

С 2019 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности ассистента методического

аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Пигарова Екатерина Александровна, доктор медицинский наук, доцент, директор Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук научно-образовательного центра Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Торопцова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой",

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Торопцовой Н.В. были обсуждены 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?

Мы полагаем, что на сходной популяции, то есть у практически здоровых лиц, не принимающих добавки витамина D, при соответствии используемого метода требованиям внешних систем контроля качества, может быть

использован общий 25(OH)D, в том числе определенный иммунными методами, поскольку, судя по всему, доля 25-гидроксивитамина D₂ в отечественной популяции не значима. Ситуация, когда пациент принимает добавки, особенно содержащие эргокальциферол, уже отличается и требует дополнительного изучения.

2. Чем можно объяснить, что в Вашем исследовании при приеме 150 000 МЕ 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(OH)₂D₃ уже на следующий день после приема, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения?

Прежде всего, нужно отметить, что исходные концентрации кальцитриола были значимо ниже в группе выраженного дефицита, а к концу периода наблюдения группы значимо не различались по концентрации кальцитриола, и более того, концентрации кальцитриола не превышали референсный интервал в обеих группах. Также, в группе исходного выраженного дефицита наблюдалось реципрокное снижение уровня ПТГ после приема болюсной дозы колекальциферола.

3. Как объяснить отсутствие корреляции между приростом 25(OH)D₃ и ИМТ у пациентов с БИК в отличие от здорового контроля, у которых наблюдалась значимая отрицательная связь между этими показателями?

Действительно, мы знаем, что при увеличении ИМТ увеличивается содержание жировой ткани в организме, что приводит к депонированию 25-гидроксивитамина D, и с этим связана наблюдаемая ассоциация у здоровых лиц. Что касается пациентов с БИК, то на эту взаимосвязь, вероятно, могли оказывать влияние и другие факторы, в частности, наблюдаемая нами сниженная инактивация 25-гидроксивитамина D. С другой стороны, в этой группе отсутствовал значимый разброс значений ИМТ и большинство пациентов имели избыточную массу тела либо ожирение.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Демидовой Татьяной Юльевной, указано, что диссертация Поваляевой Александры Александровны на тему: «Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по определению характера отклонений в метаболизме витамина D у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией, предложены новые подходы к лечению таких пациентов. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической эндокринологии.

Соискатель имеет 15 научных публикаций по теме диссертации, из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ, 4 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Работы посвящены вопросам метаболизма витамина D у здоровых лиц, а также у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 11,4 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Поваляева А.А.**, Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Особенности метаболизма витамина D при

гиперкортицизме и акромегалии // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 6. – С. 444-450. doi: 10.14341/probl12099

2. **Поваляева А.А.**, Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 103-110. doi: 10.15690/vramn1396

3. Zhukov A., **Povaliaeva A.**, Bogdanov V., Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L. Functional Changes in 24-hydroxylase and 1 α -hydroxylase Activities in the State of Profound Vitamin D Deficiency // The Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – Vol. 37. – № Suppl. 1. doi: 10.1002/jbmr.4515

4. **Povaliaeva A.**, Bogdanov V., Pigarova E., Zhukov A., Dzeranova L., Belaya Z., Rozhinskaya L., Mel'nicenko G., Mokrysheva N. Assessment of Vitamin D Metabolism in Patients with Cushing's Disease in Response to 150,000 IU Cholecalciferol Treatment // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 4329. doi: 10.3390/nu13124329

5. **Povaliaeva A.**, Bogdanov V., Zhukov A., Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L., Mel'nicenko G., Mokrysheva N. Characterization of vitamin D metabolism in active acromegaly in the setting of bolus (150 000 IU) cholecalciferol treatment // Endocrine. – 2022. – Vol. 76. – № 2. – P. 407-418. doi: 10.1007/s12020-022-02994-0

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
2. Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России;
3. Кароновой Татьяны Леонидовны, доктора медицинских наук, доцента, руководителя лаборатории клинической эндокринологии, главного научного сотрудника, профессора кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

4. Дудинской Екатерины Наильевны, доктора медицинских наук, заведующей лабораторией возрастных, метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Поваляевой Александры Александровны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в конкретной области эндокринологии, которой посвящено диссертационное исследование. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Астафьевой Людмилы Игоревны являются следующие:

1. Абдали А., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Сиднева Ю.Г., Абдилатипов А.А., Калинин П.Л. Современные аспекты хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85. – № 4. – С. 111-117.
2. Ашраф А., Чернов И.В., Шкарубо А.Н., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И., Трунин Ю.Ю., Андреев Д.Н., Абдилатипов А.А., Астафьева Л.И., Абдали Б., Курносков А.Б., Чмутин Г.Е., Калинин П.Л. Применение различных вариантов эндоскопического трансфеноидального удаления кортикотропином с целью повышения частоты и длительности ремиссии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 2. – С. 143-152.
3. Ибрагим С.Р.А., Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Широкова Д.Г. Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 2. – С. 44-46.
4. Авад И.С.Р., Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Чмутин Г.Е., Чмутин Е.Г. Ведение пациентов со стойкой и рецидивирующей акромегалией // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 4. – С. 265-270.
5. Абдали А., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Чмутин Г.Е., Бадшах З.А., Гул Ш.Ш., Симфукве К. Современные принципы

диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 67-79.

6. Анциферов М.Б., Астафьева Л.И. Акромегалия и коморбидность: диагностика и лечение // Фарматека. – 2018. – Т. 357. – № 4. – С. 23-27.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Торопцовой Натальи Владимировны являются следующие:

1. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В., Феклистов А.Ю. Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 5. – С. 581-586.

2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древаль А.В., ... , Торопцова Н.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 4-47.

3. Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста // Русский Медицинский Журнал. – 2021. – Т. 29. – № 6. – С. 96-100.

4. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А. Профилактика переломов в клинической практике в свете современных подходов к диагностике и лечению остеопороза // Терапия. – 2021. – Т. 7. – № 1 (43). – С. 147-153.

5. Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Александров Н.О., Безлюдная Н.В., Белая Ж.Е., Гребенникова Т.А., Древаль А.В., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Мазуренко С.О., Крюкова И.В., Добровольская О.В., Приймак Д.В., Рожинская Л.Я., Самигуллина Р.Р., Торопцова Н.В. Тяжелый глюкокортикоидный остеопороз в Российской Федерации (исследование ОСТЕО-РФ) // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 84-85.

6. Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза // Лечащий врач. – 2021. – № 4. – С. 26-30.

Основные работы ведущей организации по теме диссертации:

1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 12. – С. 29–32.

2. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической

болезни почек // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 10-2. – С. 107–114.

3. Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р. и др. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1. – № 1. – С. 11–17.

4. Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е., Прохорова Я.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г. // FOCUS Эндокринология. – 2021. – Т. 2. – № 4. – С. 8–14.

5. Долгова К.С., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Достоверность результатов FRAX у женщин с повторными переломами, по данным клинической практики // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 69-70.

6. Демидова Т.Ю., Едзаева В.В., Томилова Е.Н. Клинический случай первичного гиперпаратиреоза // Терапия. – 2018. – № 5 (23). – С. 116-121.

7. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Вопросы диагностики и лечения гиперкортицизма в терапевтической практике // Терапия. – 2018. – № 5 (23). – С. 54-60.

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

разработана научная концепция о наличии ассоциации биохимической активности болезни Иценко-Кушинга и акромегалии с различными этапами метаболизма витамина D,

предложены новые подходы к определению степени обеспеченности витамином D с использованием спектра метаболитов витамина D,

введены новые представления о состоянии метаболизма витамина D в условиях гормональной гиперсекреции при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии,

доказана перспективность исследования спектра метаболитов витамина D в сыворотке крови в дальнейших научных исследованиях, посвященных персонализации диагностики, лечения и профилактики дефицита витамина D.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что концентрация $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может использоваться в качестве дополнительного маркера при оценке степени обеспеченности витамином D;

применительно к проблематике диссертации **эффективно использован** метод определения метаболитов витамина D с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС);

установлен характер отклонений метаболизма витамина D при его выраженном дефиците;

изучена предсказательная способность спектра метаболитов витамина D при оценке эффективности болюсной дозы колекальциферола у здоровых лиц;

впервые в мире выполнен комплексный анализ спектра метаболитов витамина D с использованием метода, валидированного международной программой внешней оценки качества, в совокупности с концентрацией свободного витамина D и основных циркулирующих белков в сыворотке крови у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

представлены отрезные точки концентрации основного неактивного метаболита $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ для диагностики недостаточных уровней витамина D;

На основании полученных результатов работы **определены перспективы практического использования** спектра метаболитов витамина D при диагностике дефицита витамина D.

Разработаны практические рекомендации по использованию препаратов витамина D у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

Диссертационная работа Поваляевой А.А. значительно расширяет современные представления о данной проблематике и может служить

основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, использованием передовых методов лабораторной диагностики, соответствующих международным методологическим стандартам, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя

состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также выполнении исследования на всех этапах, включая: анализ данных литературы, формирование выборки пациентов и оценку клинического материала, обработку, анализ и интерпретацию данных. Соискателем осуществлялась систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнена подготовка и представление докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

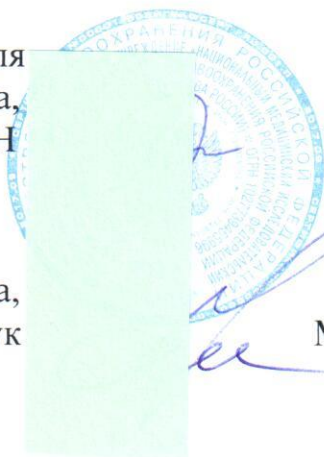
В диссертации Поваляевой Александры Александровны на тему: «Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» 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., № 1539 от 11.09.2021 г. и № 1690 от 26.09.2022 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению метаболизма витамина D у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией, имеет существенное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 октября 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Поваляевой Александре Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 22, против - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
член-корреспондент РАН



Мокрышева Наталья Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«28» октября 2022 г.