

**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 20.04.2023 г. № 225

**О присуждении Горбачевой Анне Максимовне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии» по специальности 3.1.19. эндокринология (медицинские науки) принята к защите 16.02.2023 г. (протокол № 221/1) 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 Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Горбачева Анна Максимовна, 1994 года рождения, в 2017 году с отличием окончила Факультет фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова по специальности «лечебное дело», диплом № ААН 2505005.

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 врача-эндокринолога отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального

обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

**Научный руководитель:** Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- Суплотова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России;

- Брагина Анна Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Суплотовой Л.А. были обсуждены следующие вопросы:

1. Почему через год после хирургического лечения ПГПТ не отмечалось динамики числа принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов, несмотря на то, что концентрации ангиотензина II и активность ренина плазмы возвращались к уровням, характерным для здоровых добровольцев?

Для ответа на этот вопрос важно отметить, что нормализация концентрации ангиотензина II и активности ренина плазмы происходила в группе пациентов, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний и не принимавших препаратов, влияющих на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Отсутствие динамики числа

принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов после паратиреоидэктомии в группе пациентов с артериальной гипертензией может быть объяснено необратимостью уже развившихся изменений. Однако, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, необходимы дальнейшие исследования.

2. Чем с точки зрения патогенеза может быть обусловлен протективный эффект С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) в отношении артериальной гипертензии?

СТХ является продуктом деградации коллагена I типа, этот процесс происходит под воздействием катепсина К. Катепсин К, в свою очередь, продуцируется активированными макрофагами (предшественниками атеросклероз-индуцирующих пенистых клеток) и остеокластами. Соответственно, активация воспалительных процессов наряду с костной резорбцией может потенциально повышать сывороточные концентрации СТХ. С другой стороны, с учетом общей костной массы в организме человека, вклад окислительных процессов в повышение концентрации СТХ при первичном гиперпаратиреозе остается дискуссионным.

В рамках дискуссии в отзыве Брагиной А.Е. были обсуждены следующие вопросы:

1. Можно ли на основании полученных данных рекомендовать скрининг кальциемии среди пациентов с выявленной артериальной гипертензией?

К сожалению, нет, так как для этого необходим обратный дизайн исследования – оценка кальциемии среди всех пациентов с артериальной гипертензией.

2. Чем можно объяснить более низкие сывороточные концентрации эндоглина у пациентов с ПППТ?

Эндоглин является одним из сывороточных маркеров атеросклероза. Действительно, в различных исследованиях его концентрации повышались у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими заболеваниями. В этой связи представленные результаты могут выглядеть

парадоксально. В то же время, из-за образования комплексов эндоглина с TGF $\beta$  концентрации эндоглина могут снижаться по мере прогрессирования атеросклероза. Более того, концентрация эндоглина может отражать баланс между его растворимой и мембранной формами. В связи с этим можно высказать предположение, что начальные этапы эндотелиальной дисфункции могут сопровождаться именно снижением концентраций эндоглина.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В положительном отзыве, подписанном профессором кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доктором медицинских наук Бирюковой Еленой Валерьевной, указано, что диссертация Горбачевой Анны Максимовны на тему: «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – повысить качество ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической эндокринологии.

Соискатель имеет 6 печатных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме распространенности артериальной гипертензии при первичном гиперпаратиреозе, подходам к антигипертензивной терапии в этой группе больных и эндотелиальной дисфункции при этом заболевании и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных

статьях в журналах и тезисах конференции 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 7,3 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Горбачева А.М.,** Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Пушкарева А.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25. – №8. – С.54-66. doi: 10.17116/profmed20222508154
2. **Горбачева А.М.,** Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Анализ антигипертензивной терапии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное исследование // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25. – №12. – С.55-63. doi: 10.17116/profmed20222512155
3. **Горбачева А.М.,** Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Растворимый эндоглин - потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. – 2022. – №4. – С. 358-368. doi: 10.14341/omet12923.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Заножиной Ольги Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии и ОВП им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующей эндокринологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»;

2. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

3. Крюковой Ирины Викторовны, кандидата медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии Факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Горбачевой Анны Максимовны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с минеральными нарушениями. 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 Супловой Людмилы Александровны являются следующие:

1. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений / Л. А. Суплова, В. А. Авдеева, А. С. Судницына, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 23-28. – DOI 10.14341/osteo12944

2. Поиск ассоциаций молекулярно-генетических полиморфизмов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением / С. А. Сметанина, Л. А. Суплова, С. Н. Суплов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № S4. – С. 64-65.

3. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л. А. Суплова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 10. – С. 1209-1216. – DOI 10.26442/00403660.2021.10.20107

4. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л. А. Суплова,

В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 84-92. – DOI 10.14341/probl12736.

5. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Л. Я. Рожинская [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 7. – С. 109-118. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-7-109-118

6. Оценка уровня потребления кальция и витамина D с рационом питания в популяции взрослого населения Тюменского региона / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Г. В. Шаруха // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 5. – С. 45-52. – DOI 10.24411/0042-8833-2019-10053.

7. Комплексная оценка фармакокинетики однократной болюсной дозы колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 4-9. – DOI 10.14341/osteo10209.

8. Статус витамина D у жителей Тюменского региона / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Л. Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 69-74. – DOI 10.14341/omet10162.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Брагиной Анны Евгеньевны являются следующие:

1. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 4. – С. 7-13. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13

2. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Д.У. Наткина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 495-501. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501

3. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий // Рациональная фармакотерапия в

кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 568-577. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577.

4. Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Д.А. Баютина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 7-13. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2666

5. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 449-456. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-06-05

6. Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19 / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1125-1131. – DOI 10.26442/00403660.2021.09.201015.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-47. – DOI 10.14341/osteol2930.

2. Гиперкальциемия в практике клинициста: фокус на первичный гиперпаратиреоз / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин, Л. А. Звенигородская // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 40-48.

3. Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом / Л. В. Егштян // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 10. – С. 132-139. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139.

4. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом / Л.

В. Егшатын // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 6. – С. 100-106. – DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106.

5. От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций / Л. В. Егшатын, А. А. Возняк, М. И. Евлоева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 25. – С. 56-60. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-56-60.

6. Егшатын, Л. В. Новый кальцимиметик эвокальцет для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек с небольшим влиянием на желудочно-кишечный тракт и изоформы цитохрома р450 in vivo и in vitro / Л. В. Егшатын // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 27-33. – DOI 10.14341/osteo12309.

7. Hypertension and renin-angiotensin system blockers are not associated with expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the kidney / X. Jiang, J. M. Eales, D. Scannali [et al.] // . – 2020. – Vol. 41, No. 48. – P. 4580-4588. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa794.

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

**разработана** научная концепция, рассматривающая артериальную гипертензию как «неклассическое» осложнение первичного гиперпаратиреоза, что значительно расширило представления о клинической картине заболевания;

**предложен** новый подход к персонализированной диагностике осложнений первичного гиперпаратиреоза, позволяющий своевременно выявлять факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии и способствующий повышению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказана** высокая частота артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом;

**раскрыты** нарушения работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе и в отложенном послеоперационном периоде;

**изложены** данные, подтверждающие наличие эндотелиальной дисфункции при первичном гиперпаратиреозе у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний;

**впервые в мире изучена** концентрация маркера эндотелиальной дисфункции эндоглина при первичном гиперпаратиреозе у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

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

**разработаны и внедрены** рекомендации по скринингу артериальной гипертензии при первичном гиперпаратиреозе;

**определены** клинические и биохимические факторы риска наличия артериальной гипертензии при первичном гиперпаратиреозе (снижение сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и повышение концентрации фосфора в сочетании с возрастом, индексом массы тела и фильтрационной функцией почек);

**предложены** рекомендации по контролю за показателями минерального обмена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, получающих препараты ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Диссертационная работа Горбачевой А.М. значительно расширяет современные представления о данной патологии и позволяет усовершенствовать алгоритмы диагностики, персонализированного лечения и наблюдения пациентов с первичным гиперпаратиреозом, а также может

служить основой для дальнейших фундаментальных исследований по указанной тематике на базе других научно-исследовательских организаций.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточными объемами выборок, использованием современных валидизированных методов лабораторной и инструментальной диагностики, а также использованием современных методов статистического анализа данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также его выполнении на всех этапах, включая: анализ литературных данных; формирование выборок пациентов для каждой части исследования; ведение пациентов, выполнение фотоплетизмографии; обработку клинических данных, анализ и интерпретацию результатов исследования. Соискателем осуществлялись подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Горбачевой Анны Максимовны на тему: «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии» 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 постановлений Правительства Российской

Федерации № 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, № 101 от 26.01.2023 г и №415 от 18.03.2023 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и имеет большое значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 20 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Горбачевой Анне Максимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 21 доктор наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета,  
академик РАН



Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«21» апреля 2023 г.