

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Черниковой Алёны Тимуровны «Метаболический синдром у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D: длительное проспективное исследование» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Черниковой Алёны Тимуровны посвящена изучению вклада дефицита витамина D в риск развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов у женщин-жителей Санкт-Петербурга при проспективном наблюдении. Актуальность темы исследования обусловлена сохраняющейся высокой распространенностью дефицита витамина D как во всем мире, так и в Российской Федерации. Хорошо известно, что основная роль витамина D в организме человека – это регуляция фосфорно-кальциевого обмена. В тоже время, по результатам исследований, проведенных в последние десятилетия, получены данные о его плейотропных эффектах, в том числе в отношении сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Метаболический синдром, а точнее отдельные его компоненты являются обратимыми при своевременном вмешательстве, что создает предпосылки для поиска новых факторов его превенции. В связи с этим, изучение ассоциации дефицита витамина D с отдельными компонентами метаболического синдрома представляется важным для современной клинической медицины, а добавление препаратов витамина D с профилактической и лечебной целью у пациентов с метаболическими нарушениями носит практический характер.

Представленная диссертационная работа отличается от ранее опубликованных работ как ретроспективным, так и проспективным характером исследования, в котором отражены результаты длительного (8-10-летнего) наблюдения за женщинами-жителями Санкт-Петербурга с известным исходным уровнем обеспеченности витамином D без метаболического синдрома. Следует отметить, что в исследование не включались женщины, у которых один из компонентов метаболического синдрома был представлен нарушением метаболизма глюкозы в виде сахарного диабета. Соискателем было показано, что исходный дефицит витамина D не ассоциирован с развитием метаболического синдрома через 8-10 лет от момента первоначального обследования, однако связан с появлением новых нарушений

со стороны углеводного обмена. Интервенционная часть исследования, проведенная А.Т. Черниковой, показала, что терапия колекальциферолом в дозе 5000 МЕ/сут. в течение трех месяцев у женщин с выявленным предиабетом приводила к снижению уровня гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак и повышению уровня инсулина на 120 минуте глюкозотолерантного теста. Автором была установлена оптимальная концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, составившая 33,1 нг/мл, ассоциированная с изменением уровня гликированного гемоглобина. Полученные результаты позволили соискателю сделать выводы о патогенетической роли дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа, и обосновать использование колекальциферола у больных предиабетом с целью улучшения гликемического профиля.

Хочется отметить, что отдельная часть работы А.Т. Черниковой посвящена изучению показателей композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома при длительном наблюдении. Соискателем отмечено, что женщины с метаболическим синдромом со временем имели прирост индекса массы тела за счет увеличения массы жировой ткани, без изменения массы мышечной и костной ткани. Особенностью женщин без развившегося метаболического синдрома была более высокая масса костной ткани при исходном обследовании и ее снижение в динамике. При анализе показателей минеральной плотности костной ткани у женщин в зависимости от динамики индекса массы тела при длительном проспективном наблюдении автором установлена более медленная потеря костной массы у женщин с ожирением по сравнению с лицами, имевшими нормальную массу тела. Полученные выводы об особенностях костного ремоделирования у женщин с ожирением были подкреплены оценкой изменения уровня адипоцитокинов, а именно, соискателем отмечена ассоциация между увеличением уровня лептина и более низкой скоростью снижения минеральной плотности костной ткани у женщин с ожирением при длительном наблюдении.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного исследования. Для решения поставленных задач на первом этапе работы соискателем проанализированы анамнестические, клинические и лабораторные данные 354 женщин-жителей Санкт-Петербурга с известным уровнем обеспеченности витамином D. В проспективное исследование соискателем включено 150 женщин, с которыми удалось установить контакт и провести повторное обследование для уточнения формирования компонентов метаболического синдрома в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. С помощью современных математических методов, включая построение моделей логистической регрессии и выполнение дисперсионного

анализа, соискателем доказана ассоциация между дефицитом витамина D и нарушением метаболизма глюкозы. Основываясь на полученных результатах у женщин с предиабетом, А.Т. Черниковой проведено проспективное рандомизированное интервенционное исследование с целью оценки влияния терапии различными дозами колекальциферола на показатели углеводного обмена. Полученные данные позволили установить пороговое значение 25(ОН)D в сыворотке крови, ассоциированное с улучшением углеводного обмена при предиабете.

Следует отметить, что диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок на отдельных этапах диссертационной работы, соответствием выбранных методов клинического и лабораторного анализа современным международным методологическим стандартам. Проведена корректная статистическая обработка материалов с применением адекватных методов статистического анализа.

### **Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Научная новизна исследования заключается в том, что соискателем впервые в России проведено длительное проспективное исследование по изучению вклада дефицита витамина D в развитие метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Установлено, что исходный дефицит витамина D не вносит вклад в развитие как метаболического синдрома, так и большинства его компонентов. Однако, установлена связь исходного дефицита витамина D с увеличением частоты нарушений метаболизма глюкозы.

При анализе минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у женщин в постменопаузе было установлено, что прогрессирование степени выраженности ожирения не сопровождалось снижением минеральной плотности костной ткани. У женщин с метаболическим синдромом при длительном проспективном наблюдении установлены закономерности изменения композиционного состава тела в виде повышения жировой массы без изменения мышечной и костной массы, независимо от уровня обеспеченности витамином D.

Одной из первых в России А.Т. Черниковой удалось провести интервенционное рандомизированное исследование у женщин с пограничными нарушениями углеводного обмена. Получены новые данные о положительном влиянии терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. на протяжении трех месяцев на показатели гликемического контроля у женщин с

предиабетом. Проведенный ROC-анализ позволил автору установить пороговые значения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, при которой происходит снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии колекальциферолом у женщин с предиабетом.

### **Апробация и реализация работы**

Основные результаты научного исследования доложены на ключевых международных конгрессах: ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению Сахарного диабета (2021); Европейском конгрессе эндокринологов (2018); Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (2018, 2019); Всероссийских конференциях с международным участием: Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием (2021); Российском Конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета (2020); Научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (2019); Алмазовском молодежном медицинском форуме (2018, 2019); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии» (2018).

Стоит отметить, что за результаты проведенного исследования соискателю присуждена Стипендия Правительства Российской Федерации.

Полученные данные внедрены в практическую работу эндокринологического отделения ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России, эндокринного центра Петроградского района при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 34», используется в учебном процессе кафедры эндокринологии Института эндокринологии ИМО ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России и кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 29 работ, в том числе 10 работ в рецензируемых журналах ВАК, Scopus, WoS.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, выполнена в традиционной форме. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 рисунками, содержит 21 таблицу. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работе использовано 193 источника, из них 34 отечественных и 159 зарубежных авторов.

Диссертация Черниковой А.Т. обладает внутренним единством, хорошо структурирована, научные положения обоснованы и достоверны, практические рекомендации востребованы в практическом здравоохранении.

Во введении обоснована актуальность темы, сформированы цели и задачи исследования, выделены положения диссертации, выносимые на защиту, научная новизна работы, практическая значимость, апробация и внедрение результатов работы.

В обзоре литературы изложен анализ современной литературы, касающейся распространенности дефицита и недостатка витамина D, его влияние на развитие метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Опираясь на данные рандомизированных проспективных исследований, описано влияние терапии колекальциферолом на абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена и метаболический синдром в целом у лиц с различным уровнем обеспеченности витамином D.

Во второй главе представлены материалы и методы собственного исследования. Описан дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Отдельный раздел посвящен методам статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Описаны результаты проспективного наблюдения – развитие метаболического синдрома и отдельных его компонентов у женщин-жителей Санкт-Петербурга с различным исходным уровнем обеспеченности витамином D. Проведен анализ показателей композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома при проспективном наблюдении. Проанализирован вклад исходного уровня обеспеченности витамином D в развитие метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Оценена эффективность терапии колекальциферолом в различных дозах на показатели гликемии у женщин с предиабетом и различным уровнем обеспеченности витамином D. Выполнен поиск оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови, ассоциированный с улучшением показателей метаболизма глюкозы.

В четвертой главе представлено детальное обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других авторов.

В заключении автор обобщает результаты собственной работы, подводит к выводам диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы в соответствии с целью и задачами исследования, соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями.

### **Вопросы и замечания**

Диссертация написана хорошим литературным языком и заслуживает

положительной оценки. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах рассматриваемой работы нет.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Результаты длительного проспективного наблюдения не выявили связи между риском развития метаболического синдрома у женщин с исходным дефицитом витамина D. Свидетельствует ли это об отсутствии вклада дефицита витамина D в патогенез метаболических и гемодинамических нарушений или есть причины, повлиявшие на полученные результаты?

2. В проведенном исследовании Вы получили положительный эффект терапии колекациферолом на протяжении трех месяцев на показатели углеводного обмена, в том время как в более длительных исследованиях такой закономерности получено не было. Чем Вы можете объяснить полученные результаты?

### **Содержание автореферата**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, содержателен, написан хорошим литературным языком и полностью соответствует краткому изложению основного содержания диссертации и дает представление об основных научных положениях работы.

### **Заключение**

Диссертация Черниковой Алёны Тимуровны на тему «Метаболический синдром у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D: длительное проспективное исследование» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника и руководителя научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России Кароновой Татьяны Леонидовны, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная для эндокринологии научная задача, имеющая научно-практическое значение для современной медицины – изучен долгосрочный вклад дефицита витамина D в риск развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов у женщин-жителей Санкт-Петербурга.

По актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню и практической значимости работа Черниковой А.Т. полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 действующего «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации № 355 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 2 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017 г., № 1168 от 1 октября 2018 г., № 426 от 20 марта 2021 г.,

