ЭНЦ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.И. ДЕДОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии
имени академика И.И. Дедова» Минздрава
России
академик РАН, профессор Мокрышева Н.Г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Погосян Карины Александровны «Молекулярно-генетические предикторы и радионуклидные методы в диагностике множественных и эктопированных аденом при первичном гиперпаратиреозе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Погосян К.А. посвящена важной проблеме современного здравоохранения, а именно совершенствованию диагностики первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), в частности при множественных и эктопированных

образованиях околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ – частое эндокринное нарушение, классическими проявлениями которого являются поражение костной ткани, почек и органов желудочно-кишечного тракта. Единственным радикальным методом лечения заболевания, который позволяет достигать ремиссии ПГПТ и регресса ПГПТ-ассоциированных осложнений, остается паратиреоидэктомия (ПТЭ). Точная визуализация образований ОЩЖ на предоперационном этапе позволяет выявить все источники гиперпродукции ПТГ, планировать объем хирургического лечения и способствует наступлению нормализации уровня ПТГ после ПТЭ. Известно, что несмотря на широкое использование традиционных методов визуализации, в ряде случаев топическая диагностика затруднена, в частности при множественном поражении ОЩЖ и их эктопическом расположении, что приводит к персистенции заболевания после хирургического лечения. В Российской Федерации и за рубежом при проведении топической диагностики ПГПТ наиболее широко распространено использование ультразвукового исследования (УЗИ) и сцинтиграфии ОЩЖ, также применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов шеи с контрастным усилением. При отрицательных результатах традиционных инструментальных методов выполняют двустороннюю ревизию органов шеи для интраоперационной верификации образования, что ассоциировано с повышением рисков возникновения хирургических осложнений и развития послеоперационного гипопаратиреоза. Несмотря на такой способ визуализации, у части больных сохраняется персистенция ПГПТ. В связи с этим поиск новых дополнительных методов визуализации, которые позволили бы с более высокой точностью локализовать множественные и эктопированные аденомы ОЩЖ, представляется актуальным. По данным литературы интерес представляет изучение возможностей использования технологий ядерной медицины, в том числе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

В то же время, полигландулярное поражение нередко развивается в рамках генетически детерминированных форм ПГПТ, при этом около половины случаев – связано с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН1). В настоящее время в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных ПГПТ регламентируется выполнение генетического тестирования лишь при подозрении на наличие синдромов МЭН1, множественной эндокринной неоплазии второго типа (МЭН2) и синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (ГПТ-ОЧ). Стоит отметить, что по мере развития методов генетического анализа, в том числе высокопроизводительного секвенирования (NGS), появляются данные в пользу большей частоты других мутаций, ассоциированных с ПГПТ и полигландулярным поражением ОЩЖ. Определение генетической природы заболевания, в том числе в рамках редких наследственных синдромов, крайне важно для планирования тактики ведения и лечения таких пациентов.

Проблема персистенции ПГПТ после хирургического лечения у больных с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ является актуальным и своевременным направлением научных исследований. В настоящее время оптимальный алгоритм обследования больных ПГПТ нуждается в совершенствовании. С этой целью целесообразно изучение современных визуализирующих и молекулярно-генетических методов диагностики ПГПТ, которые позволяют улучшить прогноз заболевания и снизить риски развития осложнений, в связи с этим представленная диссертационная работа К.А. Погосян представляестя значимым для современной клинической медицины исследованием.

Научная новизна полученных результатов исследования

Дизайн исследования и объем выборки позволили подтвердить высокую распространенность множественных и эктопированных аденом ОЩЖ у больных ПГПТ. Так, частота эктопированных аденом составила 26,8%, а множественных – 16,6%, в половине случаев пациенты с полигландулярным

поражением имели эктопическое расположение аденом. Проведено сравнение показателей чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с традиционными методами топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфией и МСКТ). Было показано, что что ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином обладает наибольшей диагностической точностью, при этом достоверных различий между двумя радиофармпрепаратами не выявлено, что позволяет использовать любой из перечисленных радиофармацевтических лекарственных препаратов без потери диагностической точности. Соискателем было продемонстрировано, что применение ПЭТ/КТ и более точная визуализация позволяют уменьшить риск возникновения рецидива заболевания в 4,5 раза (95% ДИ: 2,0–10,1, p = 0,0003).

Погосян К.А. было проведено комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентов с ПГПТ, которое позволило выявить герминальные варианты в генах *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53, PTEN, ATP1A1*, ассоциация которых с ПГПТ крайне редка. Полученные данные создают основу для последующих исследований, направленных на уточнение показаний к молекулярно-генетическому тестированию. Дополнительно соискателем было показано, что по результатам иммуногистохимического исследования может определяться экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов, а по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами – гипераккумуляция ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{68}Ga-DOTA-NOC в аденомах околощитовидных желез как у пациентов с МЭН1, так и с изолированным ПГПТ. Полученные результаты позволяют расширить представление не только о патогенезе аденом околощитовидных желез, но и о диагностических возможностях.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

Уточнена частота множественных и эктопированных аденом ОЩЖ, впервые проведено прямое сравнение показателей чувствительности и

специфичности ПЭТ/КТ с традиционными методами топической диагностики: ультразвуковым исследованием и мультиспиральной компьютерной томографией органов шеи, сцинтиграфией ОЩЖ у больных первичным гиперпаратиреозом. Сопоставлены значения чувствительности и специфичности, качества визуализации ПЭТ/КТ с использованием ^{11}C-метионина и ^{11}C-холина. Проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием уникальной панели генов целевого обогащения: выявлены герминальные варианты в генах *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53, PTEN, ATP1A1*. В 6 случаях молекулярно-генетическое исследование было расширено при помощи проведения высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК. Проведено иммуногистохимическое исследование ткани аденом околощитовидных желез – выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов, и продемонстрирована гипераккумуляция ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{68}Ga-DOTA-NOC при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами в аденомах околощитовидных желез как у пациентов с синдромом с МЭН-1, так и с изолированным ПГПТ.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена использованием актуальных клинических, лабораторных, инструментальных методов, применения современных методов статистического анализа. Промежуточные и окончательные результаты исследования были представлены в виде устных докладов и постеров на различных конференциях и конгрессах: European Congress of Endocrinology (2021, 2022, 2024, 2025), IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (2021), VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими метаболическим заболеванием скелета с международным участием (2022), Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии»

(2021, 2022, 2023, 2024, 2025), Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023), V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (2024), Невский радиологический форум (2024), Конференция молодых учёных и врачей стран БРИКС в области ядерной медицины и радиофармации (2024), Emirates Diabetes & Endocrine Congress (2024, 2025), Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (2025).

Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики (ICH Good clinical practice).

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация имеет классическую структуру, состоящую из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация написана научно грамотным языком, имеет единство и цельность, демонстрирует полное понимание автором задач исследования и детальное знание включенных в исследование пациентов. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и включает 15 таблиц и 11 рисунков. Библиографический список включает 103 источника, из которых 15 отечественных и 88 зарубежных работ.

В введении описана актуальность исследования, четко сформулированы цели и задачи, обоснована научная новизна настоящего исследования, определены теоретическая и практическая значимость работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 включает в себя обзор литературы, в котором описаны возможности применения традиционных методов топической диагностики

ПГПТ, а также дополнительных технологий медицинской визуализации, которые могут применяться с целью топической диагностики ПГПТ. Дополнительно рассмотрены молекулярно-генетические причины полигландулярного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

В главе 2 «Материалы и методы» дано подробное описание ретроспективного и проспективного этапов исследования, прописан дизайн рецензируемого исследования. Ретроспективный этап исследования позволил оценить клиническое течение заболевания, а также встречаемость множественных и эктопированных аденом ОЩЖ у больных ПГПТ, проспективный этап позволил уточнить диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином с целью визуализации аденом ОЩЖ, оценить риск развития персистенции заболевания после выполнения ПТЭ.

Также дано описание исследуемой популяции, описаны применяемые лабораторные и инструментальные методы, формулы подсчета расчетных показателей, а также указаны методы статистического анализа. Дизайн исследования хорошо продуман, количество пациентов в обоих этапах исследования является достаточным, что позволяет считать выборку репрезентативной.

В главе 3 «Результаты» представлены результаты проведенного исследования. Описаны результаты как лабораторного, так и инструментального исследований. Кроме того, приведены результаты оценки показателей диагностической эффективности и качества визуализации методов топической диагностики ПГПТ, оценена встречаемость персистенции заболевания после оперативного лечения. Представлены результаты молекулярно-генетического и иммунногистохимического исследований.

В главе «Обсуждение» проведено сравнение результатов настоящего исследования с данными, полученными другими исследователями, показаны рассуждения автора относительно причин, повлиявших на результаты проведенного исследования, дается интерпретация полученных данных с

учетом данных литературы и в контексте возможного практического применения.

В конце диссертации приведено краткое заключение и сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы соответствуют целям и задачам исследования, сжато и полно описывают основные полученные результаты и их интерпретацию. Практические рекомендации аргументированы и логичны. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Апробация работы и публикации

По теме рецензируемого исследования были опубликованы 12 научные публикации, из которых 8 статей представлены в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в Scopus Web of Science Core Collection, входящих во второй квартиль (Q2) по импакт-фактору JCR.

Полученные результаты были представлены на научных российских и международных конференциях, конгрессах и съездах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении, прежде всего в работе специализированных эндокринологических и хирургических отделений, а также могут быть внедрены в программы подготовки врачей-эндокринологов в рамках преддипломного и постдипломного образования.

Полученные результаты проведенной работы нашли применение в клинической практике эндокринологического отделения лечебно-реабилитационного комплекса №1, отделения радиологии Университетской клиники, а также были интегрированы в учебный процесс кафедры

эндокринологии с клиникой и кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. С учетом полученных данных рекомендуете ли Вы проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами всем пациентам со множественным поражением ОЩЖ?

2. На основании полученных результатов, считаете ли Вы необходимым расширить показания и объем генетического тестирования у пациентов с ПГПТ?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Погосян Карины Александровны «Молекулярно-генетические предикторы и радионуклидные методы в диагностике множественных и эктопированных аденом при первичном гиперпаратиреозе» является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальных для эндокринологии научных задач по изучению радионуклидных и молекулярно-генетических методов в диагностике множественных и эктопированных образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ. По своей актуальности, научной новизне, объемы выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Погосян Карины Александровны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских

наук по научным специальностям 3.1.19. Эндокринология, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Отзыв на диссертационную работу Погосян Карины Александровны обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России протокол заседания №8 от 23.07.2026 г.

Заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, д.м.н.

_____ Еремкина А.К.

Заведующая отделением рентгенологических и магнитно-резонансных исследований, руководитель референс-центра лучевых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, к.м.н.

_____ Тарбаева Н.В.

Подписи Еремкиной А.К. и Тарбаевой Н.В. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова» Минздрава России,
д.м.н., профессор Дзеранова Л.К.

«23» июля 2026 года

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11
тел. 8 (495) 500-00-90
e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru