

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Светланы Викторовны Булгаковой на диссертационную работу Валигун Я.С. на тему: «Патогенетическое обоснование применения препарата витамина D в комплексной терапии женщин с аутоиммунным тиреоидитом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы диссертации

Диссертационная работа Валигун Я.С. посвящена изучению роли витамина D в этиопатогенезе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), а также исследованию патогенетических эффектов препаратов этого витамина при лечении женщин с АИТ.

Тема диссертации представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Распространенность АИТ в различных странах и регионах мира, в том числе и в России, как правило, колеблется в пределах от 3 до 10% населения. Причем подавляющее большинство больных аутоиммунным тиреоидитом это женщины старше 40 лет.

Терапия АИТ в основном обусловлена развивающимся гипотиреозом и направлена на восстановление эутиреоидного состояния. Однако применение только лишь гормональной заместительной терапии не препятствует дальнейшему аутоиммунному поражению клеток щитовидной железы и прогрессированию заболевания. Поэтому существует объективная необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику инновационных методов лечения указанной патологии.

Витамин D известен не только своими благоприятными эффектами в отношении костной ткани, но и обладает экстраклеточными свойствами. Его дефицит связан с развитием широкого спектра заболеваний человека – сердечно-сосудистой и онкологической патологии, эндокринных и метаболических расстройств т.д. Известна способность витамина D участвовать и в регуляции иммунной реактивности, а дефицит его может обуславливать увеличение восприимчивости к инфекционным и аллергическим заболеваниям. Снижение биологических эффектов витамина D на иммунокомпетентные клетки может приводить и к нарушению иммунной толерантности, развитию аутоиммунной патологии, в том числе АИТ. Поэтому применение препаратов витамина D может быть важным как при проведении профилактических мероприятий, так и в лечении пациентов с АИТ.

Таким образом, результаты, полученные в диссертации, могут открыть новые возможности в предупреждении АИТ. Также витамин D может позволить замедлить прогрессирование АИТ, повысить качество жизни женщин, имеющих патологию щитовидной железы. Без сомнения, представленная диссертационная работа является актуальной как с теоретической, так и с практической точки зрения. Содержание диссертации, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин

репродуктивного и постменопаузального возраста» (2024-2027 гг., шифр УН 24.01.01), в которой соискатель являлся исполнителем.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных иммунологических и статистических исследовательских приемов. Достоверность полученных результатов и выводов определяется достаточно большим объемом фактического материала, возможностью воспроизведения полученных результатов и обоснования применения адекватных статистических методов.

Работа Валигун Я.С. построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты собственных исследований; анализ и обсуждение результатов исследования; выводы; практические рекомендации; список использованных литературных источников. Материалы результатов собственных исследований представлены в трех разделах.

Диссертация содержит 32 таблицы и 37 рисунков. Список литературы содержит 233 источника, из которых 25 кириллицей.

Во **введении** Валигун Я.С. приводит аргументы, подтверждающие актуальность работы. Действительно, актуальность задач, решаемых в диссертации, не вызывает сомнений, так как механизмы развития АИТ, поиск эффективных методов лечения данной патологии продолжают оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. На основании имеющихся в научной литературе сведений автор обосновывает цель и задачи исследования, составляет его дизайн, аргументирует необходимость комплексного изучения при АИТ различных этиопатогенетических факторов (генетических, эндокринных, иммунных), которые во взаимодействии определяют риск развития патологии, степень прогрессирования заболевания и отражают успешность выполнения лечебно-профилактических мероприятий. Именно результаты комплексного исследования позволили автору получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом при использовании препаратов витамина D.

В **обзоре литературы** автор привел данные о распространенности и клинических последствиях АИТ, подтвердив социально-экономическую и медицинскую значимость этой патологии щитовидной железы. Основная часть обзора литературы посвящена анализу известных к настоящему времени генетических и триггерных факторов развития АИТ, а также важной роли иммунных нарушений в патогенезе заболевания. Достаточно полно охарактеризованы возможные биологические эффекты витамина D при аутоиммунном тиреоидите, показана его роль на молекулярном, клеточном и клиническом уровнях. При этом автор справедливо отметил наличие противоречий в выводах различных исследованиях, посвященных изучению роли витамина D в патогенезе АИТ, чем еще раз подтвердил актуальность выбранной темы диссертации.

В разделе **«Материалы и методы исследований»** подробно описаны группы обследованных пациентов, использованные клинические, лабораторно-диагностические и статистические методы. Отражен дизайн работы, который состоит из двух этапов исследования, выполнение которых в полной мере соответствует поставленным цели и задачам.

Для проведения статистического анализа результатов автор использовал

электронные таблицы «Microsoft Excel», статистические пакеты программ «MedStat» и «MedCalc®Statistical».

Все методики проведения исследований изложены достаточно подробно и при необходимости могут быть воспроизведены другими исследователями.

«**Результаты собственных исследований**» представлены 3 разделами, в которых в логической последовательности и согласно разработанного дизайна приведены полученные автором данные.

Раздел III посвящен изучению факторов риска АИТ у женщин. В нем отражен факт обнаружения ассоциации полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с развитием АИТ у женщин репродуктивного возраста, а также показано влияние алкоголя и длительности солнечной инсоляции на риск формирования патологии.

В разделе IV автор демонстрирует иммунологические и гормональные особенности женщин, имеющих АИТ (повышение уровней антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, увеличение продукции отдельных провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, IL-17A). Важным результатом стали выявленные корреляции между уровнем антител к тиреопероксидазе и концентрацией витамина D среди пациентов с малым сроком заболевания (до 3-х лет включительно).

В разделе V автор представил результаты исследования динамики уровней тиреоидных гормонов, аутоантител, цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом при проведении традиционной заместительной гормонотерапии и аналогичной терапии в комплексе с приемом витамина D и показал благоприятные саногенетические эффекты вышеуказанного витамина в лечении АИТ (снижение уровня антител к тиреопероксидазе, снижение отдельных воспалительных цитокинов).

Раздел «**Анализ и обсуждение результатов исследования**» достаточно полно отразил значимость установленных в диссертации результатов, еще раз подчеркнув их научную новизну, а также практическую и теоретическую значимость работы. Валигун Я.С. показала хорошее владение имеющейся на настоящее время информацией в научной литературе по выбранной тематике и способность к анализу и сопоставлению своих данных с выводами других авторов.

Пять **выводов** работы обоснованы и не вызывают сомнения, полностью соответствуют поставленным задачам, изложены лаконично и четко. Полученные результаты и сделанные выводы позволили автору дать **рекомендации** для учреждений практического здравоохранения, направленные на повышение эффективности лечения и профилактики патологии щитовидной железы у женщин. Уместно предложение автора использовать полученные данные и в обучении студентов, ординаторов, врачей курсантов профильных кафедр.

Научная новизна

Научная новизна работы обусловлена впервые проведенным комплексным анализом результатов обследования женщин с АИТ на как на генетический полиморфизм гена рецептора витамина D, так и на анамнестические характеристики. Это позволило установить предикторы развития АИТ у женщин репродуктивного возраста. Впервые автор показал ассоциацию между насыщенностью организма витамином D и уровнями антител к тиреопероксидазе и провоспалительных цитокинов у женщин с малым сроком заболевания. Впервые показаны и важные с

точки зрения этиопатогенеза АИТ связи полиморфизма гена рецептора витамина D с особенностями цитокинового статуса, которые, как оказалось, характерны не только для больных с АИТ, но и для женщин контрольной группы без заболеваний щитовидной железы. По всей видимости, наличие полиморфных вариантов гена рецептора витамина D отражает общебиологические закономерности и объясняет связи полиморфизмов этого гена с различными заболеваниями.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 9 научных работах. Из них 3 статьи опубликованы по специальности 3.3.3. Патологическая физиология в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Из них 2 статьи опубликованы в журналах категории К2. Содержание опубликованных работ в полной мере освещает основные результаты проведенных соискателем исследований по теме диссертации, их актуальность и значимость для практической медицины.

Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации

Текст диссертации и автореферата написан литературным языком, изложен грамотно и логично, выводы и рекомендации обоснованы, а достоверность положений не вызывает сомнений.

Диссертация и автореферат оформлены соответственно основным требованиям ВАК. Содержание автореферата идентично основному тексту диссертационной работы.

Замечания и пожелания к диссертации относительно их содержания и оформления

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана доступным для восприятия литературным языком в научном стиле, количество ошибок минимально. Учитывая, что доля зарубежных источников информации составляет почти 90%, возможно, при анализе литературы стоило уделить больше внимания результатам отечественных исследователей. Но это замечание никак не влияет на высокое качество работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Валигун Янины Сергеевны на тему: «Патогенетическое обоснование применения препарата витамина D в комплексной терапии женщин с аутоиммунным тиреоидитом» является самостоятельным законченным научным исследованием. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Валигун Я.С. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Я, Булгакова Светлана Викторовна, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

С. В. Булгакова

Подпись д.м.н. Булгаковой Светланы Викторовны заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Телефоны: +7 (846) 374-10-01; +7 (846) 374-10-03.

Сайт: <https://samsmu.ru>; электронная почта: info@samsmu.ru.