

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Булатовой Ирины Анатольевны на диссертационную работу Вихаревой Анны Андреевны на тему «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность избранной темы

Актуальность проблемы дефицита витамина D обусловлена значительным уровнем распространенности среди не только детского, но и взрослого населения и взаимосвязанными с этим состоянием последствиями для здоровья: падений, переломов. На территории Российской Федерации частота выявления снижения уровня 25-гидроксивитамина D сыворотки ниже оптимального значения составляет более 70% и характеризуется региональной вариабельностью. Отдельное внимание следует уделять пациентам старшей возрастной категории, в которой доля дефицита и недостаточности витамина D достигает 84,4% ввиду известных особенностей физиологии данной возрастной группы, а также особенностей поступления и метаболизма витамина D.

Постменопауза занимает значительную часть жизни современных женщин и характеризуются комплексом возникающих изменений, способствующих развитию остеопороза, метаболических расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивной дисфункции. В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждаются молекулярные механизмы и многоликие эффекты витамина D, играющие роль в профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, обменно-эндокринных, онкологических и многих других. Имеющиеся данные о возможности применения препаратов витамина D для профилактики падений, сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного и липидного обмена весьма противоречивы на сегодняшний день. Рядом исследователей продемонстрирован положительный эффект применения витамина D для купирования ранних



менопаузальных симптомов. Тем не менее, изучение длительно сохраняющихся ранних и развивающихся поздних менопаузальных расстройств в фокусе применения колекальциферола ограничено.

Диссертационное исследование Вихаревой А.А. посвящено изучению взаимосвязи дефицита витамина D с соматической патологией женщин поздней постменопаузы, особенностями клиники, физического функционирования, лабораторных данных и генетического типирования этих женщин, а также оценке клинико-лабораторного эффекта коррекции дефицита и недостаточности витамина D, что представляется весьма актуальным и практически важным.

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

Диссертационная работа имеет грамотный дизайн, конкретно сформулированные цели и задачи, чётко отражающие суть обозначенной проблемы. Достоверность исследования определяется большим объемом проанализированных данных (144 женщины в поздней постменопаузе оценены в поперечном исследовании, 79 женщин – в продольном; у 100 женщин проведен молекулярно-генетический анализ), рациональным и научно-обоснованным выбором современных методов обследования, включающий комплекс общеклинических, функциональных, лабораторных и генетических тестов, а также инструментальных данных.

Научные положения основаны на результатах исследования, обработанных достаточно современными методами статистического анализа и наглядно представленных в 23 таблицах и 17 рисунках. Для полученной методом бинарной логистической регрессии математической модели вероятности дефицита и недостаточности витамина D определены чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа. Выводы и практические рекомендации четко аргументированы и соответствуют заявленной автором цели и задачам.



## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом наблюдений, применением адекватных методов статистической обработки, четким определением критериев включения/исключения в исследование, применением современных методов обследования.

Научная новизна исследования Вихаревой А.А. заключается в определении высокой частоты выявления женщин поздней постменопаузы, имеющих дефицит и недостаточность концентрации 25-гидроксивитамина D сыворотки, составляющую 79,1%, что свидетельствует о несомненной актуальности проблемы.

Автором комплексно проанализированы особенности клиники, параметров антропометрии, физического функционирования, лабораторных и инструментальных данных, а также частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний у женщин поздней постменопаузы с дефицитом и недостаточностью витамина D. Уточнены основные характеристики этих пациенток: более высокие показатели антропометрии (окружности талии, бедер, индекса массы тела), индекса коморбидности Charlson, более высокая выявляемость следующих коморбидных состояний: артериальной гипертензии и абдоминального ожирения, а также более низкая выявляемость способности к удержанию равновесия в тесте «тандем».

Автором продемонстрирована обоснованность диагностики концентрации 25-гидроксивитамина D у женщин в постменопаузе, принимавших колекальциферол в профилактических и поддерживающих дозах в течение 6-ти месяцев. На основании комплексного обследования женщин в поздней постменопаузе определены независимые параметры, отражающие вероятность дефицита и недостаточности уровня 25-гидроксивитамина D сыворотки.

Показана клиническая эффективность применения колекальциферола в лечебных и поддерживающих дозах для достижения редукции сохраняющихся вегетативно-сосудистых нарушений и поддержания мышечной функции:



способности сохранять равновесие в покое в тандемном положении у женщин поздней постменопаузы.

Исследована распространенность полиморфного маркера BsmI гена *VDR* у женщин в поздней постменопаузе, проживающих в г. Екатеринбурге.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Комплексный подход к изучению и коррекции обеспеченности витамином D женщин поздней постменопаузы внес как теоретический, так и практический вклад в изучение и совершенствование различных аспектов ведения пациенток этой категории. Теоретическая значимость заключается в том, что определена высокая частота выявления женщин, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, а также изучена частота встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма BsmI гена *VDR*. Коррекция уровня 25-гидроксивитамина D положительно влияет на симптомы менопаузальных расстройств, показатели когнитивной функции и физическое функционирование женщин, что подтверждает плейотропную роль кальцитриола. Практическая значимость проведенного исследования заключается в обоснованности скрининга концентрации 25-гидроксивитамина D у женщин поздней постменопаузы, имеющих вероятность дефицита и недостаточности витамина D более 50% согласно предложенной автором математической модели, а также последующей коррекции выявленных состояний колекальциферолом для реализации его положительных эффектов. Предложенная автором модель прогнозирования дефицита и недостаточности витамина D у пациенток поздней постменопаузы имеет хорошую чувствительность 94,7 % при невысоких значениях специфичности в 51,7 %, что может несколько ограничить ее широкое использование.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, ГБУЗ СО «Центральная



городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга, а также включены в учебно-образовательный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Полученные в диссертационной работе Вихаревой А.А. результаты и выводы могут быть использованы в работе врачей общей врачебной практики, кардиологов, гинекологов и эндокринологов при ведении и лечении соматической патологии женщин поздней постменопаузы, а также при обучении студентов старших курсов, ординаторов, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации медицинских специалистов.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность, публикации автора в научной печати**

Диссертация изложена на 176 страницах печатного текста, содержит 17 рисунков и 23 таблицы, включает введение, обзор литературы, характеристику пациенток и методы их обследования, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель представлен 66 отечественными и 217 зарубежными источниками. Однако, несмотря на достаточно объемный список литературы следует отметить, что количество источников за последние 10 лет менее 50%. В работе изложено два клинических примера, отражающих клинический опыт соискателя.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и носит аналитический характер. Автором подробно изложен метаболизм витамина D в организме, его внескелетные эффекты, имеющие значение в развитии ряда коморбидных состояний, взаимосвязанных с постменопаузой. Представлен современный взгляд на полиморфизм BsmI гена *VDR*, частоту выявления аллельных вариантов изучаемого гена в популяции и их взаимосвязь с коморбидной патологией. Анализ литературных данных в целом отражает актуальность выбранного направления исследования.

В главе «Материал и методы» представлено полноценное описание дизайна исследования, а также клинических, лабораторных и инструментальных



методов обследования. Автором грамотно выбраны способы статистической обработки полученных результатов, что позволяет решить поставленные задачи. Объем фактического материала представлен 144 пациентками в поздней постменопаузе (30 женщин с адекватным уровнем 25-гидроксивитамина D и 114 – с недостаточностью и дефицитом), 79 пациентками в динамике терапии колекальциферолом.

Результаты собственных исследований детально описаны в третьей, четвертой и пятой главах и иллюстрированы достаточно информативными таблицами и рисунками. По каждому параграфу и главе представлены промежуточные резюме.

Диссертационная работа закономерно завершается обсуждением, в котором проанализированы и систематизированы полученные результаты с данными научной литературы. Выводы и практические рекомендации вытекают из разностороннего анализа представленного материала, являются обоснованными и соответствуют поставленной цели и задачам, что позволяет считать диссертацию завершённой.

Материалы диссертации изложены в 24 печатных работах, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. В автореферате изложены основные положения и результаты диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы и автореферату нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Проводилась ли оценка мощности исследования?
2. Как объясните, что пациентки с дефицитом и недостаточностью витамина D чаще отмечают симптомы тревоги, а также почему у них наблюдается снижение показателей когнитивных функций.

3. Автором установлено, что медианы концентрации 25-гидроксивитамина D сыворотки составили 20,0 нг/мл, 22,3 нг/мл и 16,2 нг/мл у женщин с генотипами GG, AG и AA полиморфного варианта BsmI гена VDR. При этом в главе 2 было указано, что интерпретация концентрации 25(OH)D крови проводилась согласно классификации РАЭ: адекватным уровнем витамина D



считали концентрацию 25(OH)D сыворотки  $\geq 30$  нг/мл, недостаточным -  $\geq 20 < 30$  нг/мл, дефицит  $< 20$  нг/мл. Получается, что у носителей всех генотипов уровень витамина D был ниже адекватного уровня? Есть ли по вашему мнению ассоциация исследуемого полиморфизма с уровнем витамина D?

4. Среди адекватно обеспеченных витамином D женщин отмечается повышенная частота регистрации AG генотипа полиморфизма гена по сравнению с имеющими его дефицит. При этом у них наименьшая частота встречаемости протективного генотипа GG 27,7 % в сравнении с группами с недостаточностью и дефицитом витамина D 41 и 43%. Пациентки с протективным генотипом GG характеризуются более низкими показателями обменноэндокринных, психоэмоциональных менопаузальных расстройств и повышенными показателями качества жизни по сравнению с носительницами генотипов AA/AG полиморфизма гена VDR. То есть в группе женщин адекватно обеспеченных витамином D, имеющих AG генотип вероятно будут хуже вышеперечисленные показатели?

5. С чем Вы связываете большую частоту встречаемости остеоартрита мелких суставов кистей, остеопороз и компрессионные переломы тел позвонков в группе пациенток, принимавших профилактические дозы колекальциферола?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Вихаревой Анны Андреевны «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Изможеровой Н.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определение клинико-функциональных особенностей и коморбидной патологии женщин поздней постменопаузы, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, а также клинико-лабораторной эффективности терапии колекальциферолом, результаты которой имеют важное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней.



По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Вихарева Анна Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры факультетской терапии №2,  
профессиональной патологии и клинической  
лабораторной диагностики,  
заведующий кафедрой нормальной физиологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермский государственный медицинский  
университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент  
3.1.18. Внутренние болезни



И.А. Булатова

«02» август 2024 г.

Подпись д.м.н., доцента Булатовой И.А.  
ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела кадров



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26  
Телефон: +7 (342) 217-20-20, факс:  
Веб-сайт: psma.ru, e-mail: rector@psma.ru



**Сведения о докторе медицинских наук, доценте Булатовой Ирине Анатольевне, выступающей официальным оппонентом по диссертации Вихаревой Анны Андреевны на тему: «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

1	Фамилия, имя, отчество	Булатова Ирина Анатольевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.18 (14.01.04) Внутренние болезни
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся <b>основным</b> местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой нормальной физиологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26 +7(342)217-20-20 rector@psma.ru psma.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории промышленного мегаполиса / И. А. Булатова, Т. П. Шевлюкова, А. А. Соболев, И. Л. Гуляева. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2023. - №214(6). - С. 53-60. 2. Булатова, И. А. Анализ ассоциации полиморфизма генов VWF (T2385C) и VEGFA (G634C) с развитием неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в период менопаузы / И. А. Булатова, А. А. Соболев, И. Л. Гуляева. – DOI 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2022. - Т.66, №3. - С. 19-24. 3. Булатова, И. А. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы / И. А. Булатова, А. А. Соболев, И. Л. Гуляева. – DOI 10.17816/pmj39426-32 // Пермский медицинский журнал. - 2022. - Т.39, №4. - С. 26-32.



	<p>4. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе / И. А. Булатова, Т. П. Шевлюкова, И. Л. Гуляева [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 // Медицинский совет. - 2022. - Т.16, №15. - С. 62-69.</p> <p>5. Булатова, И. А. Характеристика показателей системы гемостаза у женщин с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы / И. А. Булатова, А. А. Соболев // Университетская медицина Урала. - 2022. - Т. 8, №3(30). - С. 3-5.</p> <p>6. К оценке риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени с использованием факторов TNF-α, IL-6, VEGF и полиморфизмов их генов / И. А. Булатова, Л. Д. Пестренин, Т. П. Шевлюкова [и др.]. – DOI 10.21668/health.risk/2022.1.12 // Анализ риска здоровью. - 2022. - №1. - С.114-122.</p>
--	---

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Булатова Ирина Анатольевна \_\_\_\_\_



(подпись)

«02» июля 2024.

Подпись Булатовой И.А. заверяю:

Начальник отдела кадров





## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего лабораторией заболеваний костно-мышечной системы обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр», профессора кафедры болезней старения института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцента Наумова Антона Вячеславовича о диссертации Вихаревой Анны Андреевны на тему «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность избранной темы

За последние десятилетия наблюдается увеличение численности лиц старших возрастных групп, что отразилось в формировании важного направления научного поиска - изучении способов профилактики возраст-зависимой патологии в контексте концепции здорового и активного долголетия. Одним из важнейших факторов понимания эндокринологии старения является изучение роли дефицита/недостаточности витамина D. Диссертационная работа Вихаревой А.А. посвящена определению роли дефицита витамина D в развитии коморбидной патологии, изучению клинических, функциональных и лабораторных эффектов применения нагрузочной и поддерживающей терапии колекальциферолом у женщин в постменопаузе.

Проявления дефицита и недостаточности витамина D не всегда объяснимы климатогеографическими, этническими особенностями, половыми и возрастными аспектами. Значительный вклад в расширение пониманий полимодальных эффектов витамина D внесло изучение молекулярных механизмов действия его активной формы – кальцитриола, участвующего в



регуляции сотен генов. Более того, изучение сигнальных клеточных путей воспаления, ассоциированных с Nf-κB и обнаружение на них генов VDR и определило важнейшую роль витамина D в основополагающих процессах формирования и прогрессирования коморбидности, и, процессов старения.

Период постменопаузы взаимосвязан с развитием широкого спектра заболеваний внутренних органов, имеющих безусловное социально-экономическое значение для жизни современных женщин. Накапливаются и систематизируются научные факты о влиянии витамина D на формирование сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, выраженность менопаузальных расстройств, а также на мышечную функцию и силу, качество жизни, тревожность и депрессию. Вышеописанные данные позволяют предположить, что дефицит витамина D может лежать в основе коморбидной патологии, а коррекция статуса витамина D - помочь снизить ее медико-социальное бремя.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность полученных результатов и научных положений подтверждается обследованием достаточного количества пациенток в постменопаузе (144 женщины), анализом большого объёма отечественных и зарубежных литературных источников, высоким уровнем статистической обработки. В ходе выполнения диссертационного исследования применялись современные методы обследования, включающие в клиническую оценку валидированные опросники: модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), оценку качества жизни (SF-36v2); анализ физической производительности: кистевую динамометрию, тест вставания со стула, шестиминутной ходьбы и «тандем» тест. Лабораторные методы обследования включали определение общего 25-гидроксивитамина D сыворотки (хемилюминесцентный иммунный



анализ), молекулярно-генетический анализ гена *VDR* (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) и ряд других биохимических показателей.

Основные положения диссертационной работы чётко аргументированы. Полученные результаты и выводы логичны, в полном объёме отвечают поставленным задачам и согласуются с теоретическими представлениями об изучаемой проблеме. Результаты диссертационной работы изложены в высокорейтинговых журналах, что подтверждает их обоснованность.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационного исследования Вихаревой А.А. и сформулированные в работе выводы содержат высокую степень научной новизны.

У женщин в постменопаузе определена частота выявления уровней 25(ОН)D сыворотки, соответствующих дефициту (46,5%) и недостаточности витамина D (32,6%).

Проведён анализ клинического профиля, коморбидности, физической производительности и лабораторных данных женщин в зависимости от статуса витамина D. Идентифицирован ряд ассоциативных взаимосвязей между данными антропометрии, функциональными тестами, выраженностью коморбидности (индекс Charlson), а также частотами выявления артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и уровнем 25(ОН)D сыворотки менее 30 нг/мл.

Автором продемонстрировано, что у лиц, имеющих анамнез применения 1000-2000 МЕ колекальциферола в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, адекватный статус витамина D установлен только в половине случаев (54,5%).

Изучена частота выявления аллельных вариантов гена *VDR*, установлены взаимосвязи носительства А-аллели с большей тяжестью менопаузальных расстройств и выраженностью коморбидной патологии (индекс Charlson).



Определены прогностические маркеры дефицита и недостаточности витамина D: возраст, индекс массы тела, анамнез переломов и применения препаратов витамина D. Создан математический инструмент расчёта вероятности дефицита и недостаточности витамина D для женщин в постменопаузе.

Изучено влияние коррекции статуса витамина D с применением колекальциферола на клинические и функциональные характеристики женщин: установлено снижение выраженности нейровегетативных менопаузальных расстройств, увеличение способности женщин удерживать равновесие. В результате применения нативного витамина D выявлено увеличение показателей когнитивной функции у носительниц генотипа AA гена *VDR*.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в ходе исследования данные обладают высокой научной и практической значимостью.

Автором определены клинические особенности и функциональные характеристики женщин в постменопаузе, имеющих дефицит и недостаточность 25(OH)D сыворотки. Изучена структура коморбидной патологии в зависимости от статуса витамина D, подчёркнута роль витамина D в развитии артериальной гипертензии и абдоминального ожирения.

Большую важность имеет продемонстрированная автором необходимость активного выявления дефицита и недостаточности витамина D: выделены независимые маркеры снижения уровня обеспеченности витамином D, которые легли в основу математической модели, имеющей важное значение для целенаправленной диагностики и последующей коррекции статуса витамина D у женщин в постменопаузе.

Автором отмечена важность применения лечебных и поддерживающих доз колекальциферола, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов, для улучшения ряда клинических и функциональных данных в рамках комплексного ведения женщин в постменопаузе.



Полученные в диссертационном исследовании Вихаревой А.А. теоретические и практические результаты целесообразно использовать в работе врачей терапевтов, ВОП, гериатров, кардиологов, неврологов, гинекологов, а также в учреждениях высшего медицинского образования.

Практические рекомендации внедрены в работу ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга, поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации и оформления работы**

Диссертационная работа Вихаревой А.А. построена по классическому плану, изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трёх глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 283 источника. Диссертация содержит 23 таблицы, 17 рисунков и 2 клинических примера, что наглядно демонстрирует полученные результаты.

Во введении автором убедительно обоснована актуальность и показана степень разработанности изучаемой проблемы. Цель и задачи чётко сформулированы, полностью реализованы в работе и отражены в основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе диссертации автором приведен обзор современной научной литературы по изучаемой теме. Подробно освещены вопросы эпидемиологии, факторов риска, а также взаимосвязи дефицита витамина D с коморбидной патологией. Особое внимание уделено молекулярным аспектам влияния витамина D на мышечную ткань, вкладу витамина D в клинику менопаузальных расстройств и роли гена *VDR* в реализации его плеiotропных эффектов.

Вторая глава содержит детальное изложение материала и методов исследования. Представлена подробная характеристика обследуемых женщин,

приведены критерии включения и исключения, дизайн исследования. Изложены методы обследования – клинические, лабораторные и инструментальные. Статистический анализ включал адекватные способы обработки полученных данных.

В третьей главе автором дана исчерпывающая оценка клинических особенностей, коморбидной патологии, физического функционирования, лабораторных и инструментальных данных в группах женщин, имеющих адекватный уровень витамина D, его дефицит и недостаточность. Приведен анализ данных обследований в зависимости от молекулярно-генетического тестирования в выборке 100 женщин.

В четвёртой главе проведён анализ клинико-функциональных и лабораторных данных в зависимости от анамнеза профилактического применения колекальциферола женщинами. Автором выделены предикторы дефицита и недостаточности витамина D, предложена математическая модель, позволяющая оценить вероятность снижения обеспеченности витамином D женщин в постменопаузе.

В пятой главе убедительно показана эффективность применения колекальциферола в лечебных и поддерживающих дозах для клинического и функционального статуса женщин с исходными дефицитом и недостаточностью витамина D.

В обсуждении автором логично и аргументированно проведено обобщение полученных результатов и их сопоставление с имеющимися литературными данными. Выводы и практические рекомендации чётко сформулированы, логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Разделы диссертации изложены последовательно и логично, каждая глава завершается обоснованным заключением. В целом, диссертационная работа Вихаревой А.А. может рассматриваться как полноценно оформленный, законченный научный труд, имеющий несомненное научно-практическое значение.



По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе 5 - в ведущих рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты диссертационной работы обсуждены и доложены на международных и российских конгрессах в виде устных и постерных докладов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, её основные положения и выводы, оформлен согласно предъявляемым требованиям.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли вопросы к автору, не снижающие важность проведенной работы:

1. С чем связано изменение результатов «тандемного» теста, но не результатов других тестов физического функционирования: кистевой динамометрии, теста пятикратного вставания со стула после применения нативного витамина D?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Вихаревой Анны Андреевны «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе», выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Изможеровой Н.В., представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, посвящённой изучению особенностей развития коморбидной патологии у женщин, имеющих дефицит и недостаточность витамина D, а также применению нативного витамина D для комплексного ведения женщин в постменопаузе. Полученные результаты имеет несомненное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней.



Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Вихарева Анна Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр, профессор кафедры болезней старения института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, доцент 3.1.18. Внутренние болезни

А.В. Наумов

«22» 04 2024 г.

Подпись д.м.н., доцента Наумова А.В.  
ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117513 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, строение 6  
Телефон: +7 (495) 434-03-29, факс: +7 (495) 434-61-29  
Веб-сайт: rsmu.ru, e-mail: rsmu@rsmu.ru



**Сведения о докторе медицинских наук, профессоре Наумове Антоне Вячеславовиче, выступающем официальным оппонентом по диссертации Вихаревой Анны Андреевны «Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии у женщин в постменопаузе» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**


1	Фамилия, имя, отчество	Наумов Антон Вячеславович
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.18 (14.01.04) Внутренние болезни
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся <b>основным</b> местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр, профессор кафедры болезней старения ИНОПР, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6 +7 (495) 434-03-29 rsmu@rsmu.ru rsmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И. Комплексный персонифицированный протокол профилактики повторных падений у пациентов пожилого и старческого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, №4. – С. 67-74. 2. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Рузанова В.И. Профилактика повторных падений в пожилом возрасте: клинические возможности и их реализация // Лечебное дело. – 2022. – №3/4. – С. 24-30. 3. Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Наумов А.В., Ткачева О.Н. Связь лекарственной терапии с падениями у лиц пожилого и старческого возраста: субанализ эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т.7, № 4. – С. 220-225. 4. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: ревью клинических рекомендаций // PALLIUM: Паллиативная и хосписная помощь. - 2022. - №2 (15). – С. 22-29.



5. Наумов А.В., Маневич Т.М., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Мешков А.Д., Деменок Д.В., Малышева А.А. Оценка влияния хронической боли на функциональный и физический статус пациентов старших возрастных групп // Современная ревматология. – 2021. – Т.15, №6. – С. 26-32.
6. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Сардарян И.С., Богачева Т.Е., Гришина Т.Р., Гоголева И.В., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы персонификации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т.14., № 1. – С. 28-39.
7. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н. Падения и патология костно-мышечной системы в старших возрастных группах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №2. – С. 7-14.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Наумов Антон Вячеславович



(подпись)

«16» 02 2024.

Подпись Наумова А.В. заверяю:

Начальник отдела кадров

отдел РТНКи  
ФГБОУ ВО УГМУ  
им. Н.И. Пирогова  
Минздрава РФ



И. И. Толстова