

ОТЗЫВ

**Официального оппонента – доктора медицинских наук
Астафьевой Людмилы Игоревны о диссертационной работе Локтионовой
Анны Сергеевны на тему: «Персонализированная диагностика центрального
гипогонадизма у женщин»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.02 – Эндокринология**

Актуальность темы научного исследования

Нейроэндокринология является узкой ветвью медицинской науки, объем данных в пределах которой не столь велик, чтобы осветить вопросы диагностики всех редких нейроэндокринных заболеваний. Диссертационное исследование Локтионовой А.С. посвящено разработке диагностического алгоритма для недооцененного типа питуитарной недостаточности – центрального (или гипогонадотропного) гипогонадизма у женщин. Гипопитуитаризм, и центральный гипогонадизм в частности – состояние, выражено снижающее качество и даже продолжительность жизни, поэтому вопросы его своевременной диагностики без сомнения являются актуальными.

По данным отечественной и зарубежной литературы, в том числе клиническим рекомендациям авторитетных международных сообществ по диагностике и лечению центрального гипогонадизма четкие критерии постановки этого диагноза на сегодняшний день не утверждены. Этот тип тропной недостаточности может быть выявлен как на фоне органического поражения гипофизарной области – и тогда диагноз подтверждается визуализирующими методами обследования, так и при интактном состоянии хиазмально-селлярной области – в этом случае он становится диагнозом исключения, что автоматически увеличивает время до постановки диагноза. Наличие четких диагностических критериев центрального гипогонадизма у женщин, разработке которых посвящена работа Локтионовой А.С., упростит процесс диагностического поиска и позволит обеспечить более раннее начало терапии.

Женский гипогонадотропный гипогонадизм является одним из обратимых факторов женского бесплодия; в то время, как количество бесплодных пар неуклонно

растет, вопросы диагностики этого состояния также представляются очень актуальными не только с медицинской, но и с социальной точки зрения.

Таким образом, диссертационная работа Локтионовой А.С., имеющая целью разработку дифференцированного подхода к диагностике центрального женского гипогонадизма и внедрение алгоритма персонализированной диагностики этого состояния, несомненно, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Цель диссертационного исследования Локтионовой А.С. весьма конкретна: улучшить качество диагностики центрального гипогонадизма у женщин. Работа базируется на достаточном количестве клинического материала, включает оценку данных обследования 146 женщин.

Задачи сформулированы корректно, соответствуют цели работы, предусматривают применение различных, в том числе разработанных для диссертационного исследования методов, и позволяют достичь поставленной цели. Выводы сформулированы четко, дают исчерпывающие ответы на поставленные задачи и в полной мере отражают результаты, полученные в исследовании. Практические рекомендации логически обоснованы, базируются на основных положениях, выносимых на защиту, и имеют важное значение как для практического здравоохранения, так и для науки.

Высокая степень обоснованности и достоверности научных данных подтверждается применением современных клинических, лабораторных, генетических методов исследований, а также актуальными и соответствующими полученным данным методами статистического анализа.

Научная и практическая значимость исследования

Автором научно обоснована и доказана эффективность применения значений базальных уровней гонадотропных (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего) гормонов в качестве подтверждения центрального генеза гипогонадизма у женщин. Это исследование может быть выполнено в большинстве современных лабораторий, его распространенность обеспечивает простоту в применении разработанных диагностических критериев.

В работе автор предложил использование для диагностики центрального женского гипогонадизма стимуляционной пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона; указанная проба ранее использовалась при диагностике преждевременного полового созревания у детей, а также упоминается в ряде руководств без указания диагностически ценных значений гормонов в ходе нее. Автор использовала указанный метод для диагностики центрального гипогонадизма, обосновала выявленные диагностически важные пороговые значения стимулированных уровней гонадотропных гормонов. Помимо этого, выявлены дополнительные гормональные маркеры центрального женского гипогонадизма – гипоандрогенемия при наличии органического поражения хиазмально-селлярной области и снижение уровня пролактина, характерное для центрального гипогонадизма без структурных поражений питуитарной области.

Автор впервые предложил использовать исследование экспрессии генов, участвующих в становлении и функционировании репродуктивной оси, для установления генеза гипогонадизма у женщин; обосновано, что у женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом отмечается значимое повышение экспрессии мРНК генов *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6*.

Таким образом, на основании всех полученных данных, в диссертационной работе научно обоснован диагностический алгоритм, включающий оценку базальных и стимулированных уровней гонадотропных гормонов, а для сомнительных случаев – подтверждение диагноза с использованием генетического исследования. Алгоритм прост в применении; кроме того, что он позволяет определить последовательность применения методов, он дополняет диагностические критерии центрального

гипогонадизма, позволяя систематизировать обследование пациенток с гипоэстрогенной аменореей.

Соответствие паспорту специальности

Отраженные в работе научные положения соответствуют специальности 14.01.02 – Эндокринология; по п. 3 «Цитогенетика эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний», п.4 «этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Полнота освещения результатов диссертационной работы в печати

По теме работы автором опубликовано 15 печатных работ, из них 6 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 3 работы в изданиях, индексируемых в Scopus или Web of Science.

Материалы и результаты диссертации были доложены и обсуждены на Международном молодежном форуме «Ломоносов 2019» (Россия, Москва, 10-13 апреля 2019г.), 22nd European Congress of Endocrinology (e-ECE 2020, online-конференция, 5-9 сентября 2020г.), ISGE World Congress 2020 (online-конференция 4-7 декабря 2020г.), 23rd European Congress of Endocrinology (e-ECE 2021, online-конференция, 22-26 мая 2021г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация Локтионовой А.С. изложена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений

и списка литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 19 таблицами; список литературы включает 123 источника, из них 13 отечественных и 110 зарубежных.

Все разделы диссертации структурированы и изложены обстоятельно. Диссертант в полной мере отразил актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из результатов проделанной работы и соответствуют поставленным задачам.

В работе присутствуют отдельные стилистические погрешности и замечания, не снижающие научную и практическую ценность диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, выносимые на защиту, материалы и методы, результаты собственных исследований, выводы и практические рекомендации полностью отражены в автореферате и соответствуют содержанию диссертации. Автореферат изложен четко и кратко.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Локтионовой А.С. нет.

Заключение

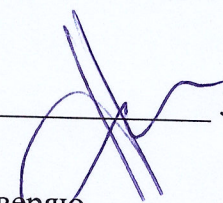
Таким образом, диссертационная работа Локтионовой Анны Сергеевны «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований осуществлено решение актуальной проблемы – улучшения качества диагностики центрального гипогонадизма у женщин, имеющей существенное значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической ценности и объему выполненных исследований диссертационная работа полностью соответствует

требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями и дополнениями от 20 марта 2021г. №426), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Локтионова Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.02-Эндокринология)
ведущий научный сотрудник,
профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук
научно-образовательного центра
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

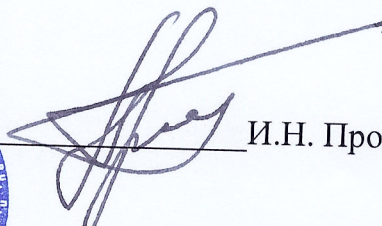

Л.И. Астафьева

Подпись доктора медицинских наук Астафьевой Л.И. заверяю.

Заместитель директора по научной работе
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук,
академик РАН

Дата «16» мая 2022 года




И.Н. Пронин

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 125047, г. Москва, 4-ая Тверская-Ямская, дом 16
Телефон: +7(499) 972-86-68;
e-mail:info@nsi.ru