

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Доктор биологических наук, профессор РАН



Ребриков Д.В.

2022г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Локтионовой Анны Сергеевны «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Локтионовой А.С. посвящена актуальной и современной проблеме эндокринологии – улучшению качества диагностики центрального гипогонадизма у женщин. Центральный гипогонадизм – недостаточность гонадотропной функции гипофиза, и патогенетически относится к гипопитуитаризму. Частота гипопитуитаризма составляет около 0,45 на 1000 человек. По результатам различных систематических обзоров, гипопитуитаризм является независимым фактором снижения работоспособности, качества жизни, повышения риска смертности, что увеличивает количество затрат на здравоохранение. Центральный женский гипогонадизм клинически проявляется нарушениями менструального цикла и бесплодием; в то время, как одной из приоритетных современных проблем является сохранение репродуктивного потенциала населения, вопросы своевременной диагностики и начала терапии этого состояния представляются очень актуальными. Центральный гипогонадизм может формироваться как на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области, так и при интактном состоянии гипоталамуса и гипофиза. При отсутствии органического поражения центральный гипогонадизм становится диагнозом исключения, и в качестве диагностических критериев различными источниками указываются «низкие» или «низконормальные» уровни гонадотропинов, без конкретных количественных показателей. Помимо этого,

Созданный Локтионовой А.С. алгоритм чрезвычайно актуален для практического здравоохранения при выборе врачом последовательности лабораторного и инструментального обследования пациенток с подозрением на центральный гипогонадизм. Применение указанной стратегии в клинической практике будет способствовать раннему установлению диагноза и своевременному назначению терапии женщинам с центральным гипогонадизмом, что приведет к снижению рисков, ассоциированных с этим состоянием.

Алгоритм диагностики прост в применении, и помимо определения последовательности применения методов, дополняет диагностические критерии центрального гипогонадизма, позволяя систематизировать обследование пациенток с гипоестрогенной аменореей.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты работы Локтионовой А.С. «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются убедительными в силу того, что исследование проведено на достаточном количестве клинического материала, с корректным использованием современных диагностических и статистических методов. В качестве теоретической базы исследования использованы актуальные отечественные и зарубежные научные труды, посвященные теме исследования. Предметом исследования являются данные лабораторного, инструментального и генетического обследования 146 женщин, 46 из которых были отнесены к группе идиопатического центрального гипогонадизма, 32 – к группе центрального гипогонадизма на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области и 68 – к контрольной группе. Основной методологической особенностью исследования является дифференцированный персонализированный подход к диагностике центрального гипогонадизма у женщин. Для обработки полученных результатов применялся статистический метод с использованием средств программ Microsoft Office Excel (пакет Office 365 от 2020г.) и GraphPad Prism версии 8.0.1.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо проблемы и отвечают поставленным целям и задачам; обобщают и связывают результаты изысканий, позволяя представить работу как законченное исследование.

Основные результаты работы полностью отражены в публикациях: по теме диссертационного исследования 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую работу в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (акт внедрения от 13.09.2021г.) и используются при обучении слушателей на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (акт внедрения от 30.07.2021г.).

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».

Структура и содержание диссертации

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

Обзор литературы изложен последовательно и логично, полностью отражает современные тенденции в диагностике центрального гипогонадизма у женщин. Освещены вопросы этиопатогенеза центрального женского гипогонадизма, диагностических подходов к этому редкому состоянию, уделено внимание отсутствию четких критериев диагностики и обозначено ограниченное количество работ по этой теме. Автором подробно описаны существующие методы, указаны их недостатки и рассмотрены возможные пути оптимизации диагностического поиска при подозрении на центральный гипогонадизм у женщин.

Материалы и методы содержат обстоятельное описание дизайна исследования, блок-схему алгоритма формирования выборки пациенток, с учетом

разнообразии современных методов лабораторного определения концентраций гормонов, различия референсных диапазонов для одних и тех же показателей еще более усложняют диагностику центрального гипогонадизма. Центральный гипогонадизм может быть обусловлен генетически. На сегодняшний день выявлено около 80 генов, являющихся кандидатами на роль генетической причины этого состояния; при секвенировании указанных генов у пациентов с центральным гипогонадизмом без органического поражения ХСО примерно в 50% случаев обнаруживаются мутации. В то же время исследования с использованием секвенирования генов дороги и не распространены в широкой практике.

В связи с вышеизложенным, цель диссертационной работы Локтионовой А.С., а именно разработка дифференцированного подхода к диагностике центрального женского гипогонадизма и внедрение алгоритма персонализированной диагностики этого состояния, несомненно, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна и практическая ценность исследования

Автором впервые убедительно показано, что базальные уровни гонадотропинов имеют высокую диагностическую ценность для подтверждения диагноза центрального гипогонадизма у женщин. Впервые была проведена оценка прогностической ценности пробы с аналогом гонадолиберина короткого действия при идиопатическом центральном гипогонадизме у женщин и установлено, что значение стимулированного уровня ЛГ менее 35,3 МЕ/л обладает в данной ситуации высокой диагностической ценностью. Диссертантом впервые показано, что у женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом отмечается значимое повышение экспрессии мРНК генов *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6*, продукты которых участвуют в становлении и функционировании репродуктивной оси. Также было установлено, что для центрального гипогонадизма на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области дополнительным гормональным критерием является снижение уровней андрогенов, а для центрального гипогонадизма на фоне интактного состояния хиазмально-селлярной области – снижение уровня пролактина. Впервые разработан и внедрен алгоритм персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин, включающий определение базальных уровней гонадотропинов, дополнительных гормональных критериев, стимулированных в ходе пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона уровней гонадотропинов, а также количественной экспрессии репродуктивно заинтересованных генов.

критериев включения и невключения. Подробно описаны применяемые методы исследования, в том числе разработанные специально для диссертационной работы.

В главе, посвященной результатам исследования, поэтапно и подробно выполнено описание полученных данных обследования 146 включенных в работу пациенток. Проведен анализ прогностической ценности методов лабораторного и генетического исследования, используемых для диагностики центрального женского гипогонадизма, подтверждена четкая этапность исследований для достижения высокой чувствительности и специфичности диагностических мероприятий при наличии подозрения на это заболевание. Заключение диссертации обобщает полученные результаты, резюмирует и дает объяснение описанным в диссертационном исследовании феноменам.

Достижением диссертанта является разработка схемы диагностического алгоритма центрального гипогонадизма у женщин с различной этиологией, включающего результаты лабораторных, генетических и инструментальных исследований, упорядоченных в последовательности, позволяющей достичь эффективной диагностики различных форм этого состояния.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, материалы и методы, результаты собственных исследований, выводы и практические рекомендации полностью отражены в автореферате и соответствуют содержанию диссертации.

Замечания к работе

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

Заключение

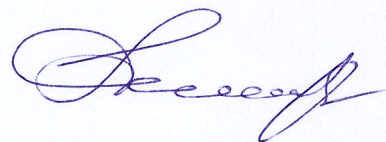
Таким образом, диссертационная работа Локтионовой Анны Сергеевны «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная проблема улучшения качества диагностики центрального гипогонадизма у женщин, имеющая существенное значение для эндокринологии.

По актуальности решаемой проблемы, объему научных исследований, глубине анализа полученных данных и их достоверности, научной и практической ценности полученных выводов и рекомендаций диссертация Локтионовой А.С.

полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями и дополнениями от 01 октября 2018г. №1186; от 01 сентября 2021г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Локтионовой А.С. обсужден и утвержден на заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 8 от 25.04.2022).

Доктор медицинских наук, (14.01.02 – Эндокринология),
профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, л/ф
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Минздрава России

Демидова Т.Ю

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Подпись д.м.н., заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета
Демидовой Татьяны Юльевны заверяю,

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент

«26» апреля 2022 г.



Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

тел./факс: +7(495)434-03-29/ +7(495) 434-61-29. Web-сайт: <http://rsmu.ru/> Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru