

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Вагаповой Гульнар Рифатовны на диссертационную работу Воевода Светланы Михайловны на тему «Эпидемиологические, клинко-генетические аспекты гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Пролактин является одним из самых универсальных и полифункциональных гормонов гипофиза. К настоящему времени известно, что пролактин имеет более 300 плейотропных эффектов, которые в совокупности направлены на реализацию шести основных биологических функций этого гормона: регуляция баланса воды и электролитов; регуляция роста и развития; регуляция функции эндокринной системы и метаболизма; регуляция функций мозга и поведения; иммунная регуляция и защита; регуляция репродуктивной функции. Рецепторы пролактина обнаруживаются практически во многих органах и тканях, что подтверждает широкий спектр его биологических действий и объясняет его участие в многочисленных физиологических и патофизиологических процессах. С точки зрения полифункциональности пролактина большой интерес представляет изучение возможных метаболических изменений, помимо влияния на репродуктивную функцию, в зависимости от концентрации гормона в сыворотке крови. Это актуально и с позиции знания, что для обеспечения нормального течения различных биологических процессов, отвечающих за репродуктивную функцию, необходимы разные концентрации гормона.

Известно, что изменения концентрации пролактина зависят от влияния физиологических циркадных ритмов, могут быть так же обусловлены широким спектром причин от адаптационных состояний до функциональных и органических нарушений. В современной литературе преимущественно представлены результаты исследований гиперпролактинемии опухолевого и лекарственного генеза. Научные работы, посвященные изучению гиперпролактинемии неопухолевого генеза, в подавляющем большинстве сфокусированы на репродуктивных нарушениях, в то время как метаболическим проявлениям гиперпролактинемии неопухолевого генеза не уделяется должного внимания. Опубликованные результаты, полученные при попытках найти зависимость между разными концентрациями гормона и компонентами метаболического синдрома, остаются противоречивыми. Не во всех исследованиях, посвященных синдрому гиперпролактинемии определялись биохимические фракции гормона. Открытым также остается вопрос биологического источника пролактина при гиперпролактинемиях неопухолевого (внегипофизарного) генеза.

Данные о распространенности гиперпролактинемии также немногочисленны и получены преимущественно в определенных узких

когортах пациентов, и не могут отражать состояние проблемы в широкой популяции.

В настоящее время преимущественно изучаются гены кандидатов при аденомах гипофиза, секретирующих пролактин, однако, гиперпролактинемия неопухолевого генеза может быть следствием структурных изменений в генах пролактина (PRL), рецептора пролактина (PRLR), рецептора пролактин-рилизинг-гормона (PRLHR).

Таким образом, изучение ассоциаций разных уровней пролактина с антропометрическими, гормонально-метаболическими и молекулярно-генетическими параметрами у женщин молодого возраста является крайне актуальным.

### **Связь диссертационного исследования с соответствующей отраслью науки**

Диссертационное исследование Воевода С.М. соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология: 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 и п.б. - профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.

### **Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций**

Дизайн исследования (одномоментное, наблюдательное, одноцентровое), достаточное количество включенных участников (400 женщин в возрасте 25 - 44 лет), использование комплекса современных методов исследования, соответствующих цели и задачам работы (клинико-анамнестические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы), корректность статистического анализа полученных данных с применением биомедицинской статистики, позволяет дать заключение об обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Об обоснованности результатов, полученных в диссертационной работе, можно судить по количеству и уровню публикаций. Результаты исследования изложены в 12 публикациях, в том числе в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ. Содержание опубликованных работ соответствует содержанию диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые изучена и показана высокая частота (20%) гиперпролактинемии неопухолевого генеза в репрезентативной выборке городских жительниц. Впервые изучены ассоциации разных уровней пролактина с клинико-метаболическими параметрами у женщин репродуктивного возраста. В рамках многофакторного логистического регрессионного анализа получено, что шанс наличия гиперпролактинемии у молодых женщин увеличивается при повышении тиреотропного гормона на 1 мЕд/мл, при наличии аутоиммунного тиреоидита, нарушениях менструального цикла и снижается при текущем табакокурении. В группе женщин с показателями медианы пролактина 22,9 [19,6;28,1] нг/мл выявлены более низкие значения ферментов печени (щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), билирубина, липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, окружности талии; более низкая частота абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии низкой плотности, по сравнению с женщинами, имеющими низконормальные значения пролактина - 4,4 [3,5;5,4] нг/мл. Среди женщин с высоким уровнем гиперпролактинемии неопухолевого генеза 41,3 [34,8;48,5] нг/мл, выявлены более высокие показатели индекса массы тела, окружности талии, триглицеридов) и ферментов печени – щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы; выше частота абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, по сравнению с женщинами с медианой пролактина 20,5 [19,8;21,3] нг/мл. Таким образом, установлено, что высокие уровни гиперпролактинемии неопухолевого генеза и низконормальные уровни пролактина ассоциированы с ухудшением метаболических показателей у женщин молодого возраста.

Впервые в РФ описано клиническое наблюдение пациентки с синдромом рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, развившегося на фоне гиперпролактинемии неопухолевого генеза.

Впервые в РФ выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у женщин с высокими значениями ПРЛ неопухолевого генеза, по результатам которого не выявлено патологических вариантов в изучаемых генах.

## **Теоретическая и практическая значимость работы, рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Теоретическая значимость состоит в определении высокой распространенности гиперпролактинемии неопухолевого генеза в репрезентативной выборке женщин молодого возраста. У молодых женщин пролактин ассоциирован с показателями метаболического профиля. Высокие уровни пролактина неопухолевого генеза связаны с увеличением частоты метаболического синдрома и его компонентов: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии.

По результатам таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК женщин с высоким уровнем пролактина неопухолевого генеза не выявлено патологических вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*, что свидетельствует о целесообразности продолжения дальнейшего поиска новых генетических маркёров гиперпролактинемии.

Практическая значимость исследования заключается в оценке как репродуктивных, так и метаболических показателей у женщин с разным уровнем пролактина. Получены данные о разнице в частоте нарушений менструального цикла, аутоиммунного тиреоидита при значениях пролактина выше 19,5 нг/мл (за референсные значения принимались показатели, указанные в инструкции к использованным наборам), по другим тест системам (по данным литературы) этот показатель ещё входит в условно нормальные значения. Таким образом, показано, что у женщин с «умеренной» гиперпролактинемией в большом проценте можно ожидать высокую частоту нарушений менструального цикла и аутоиммунного тиреоидита. Показано, что у женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза необходимо выявлять не только репродуктивные, но и метаболические нарушения. Полученные результаты клинико-эпидемиологического исследования могут служить исходными данными, необходимыми при дальнейшем наблюдении за метаболическим здоровьем у женщин молодого возраста с гиперпролактинемией.

## **Структура и содержание диссертационной работы, ее завершенность**

Диссертационная работа имеет общепринятую структуру и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы). Данные, полученные в исследовании, подвергнуты корректной статистической обработке.

Работа изложена на 140 страницах машинописного текста. Список литературы включает 182 источника (из них 26 – отечественных и 156 –

зарубежных авторов). Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования по теме работы, важнейшие российские и международные стандарты и рекомендации. Работа содержит 9 рисунков и 29 таблиц. Рисунки и таблицы удачно дополняют текст диссертации.

Глава 1 суммирует актуальные сведения литературы по изучаемой проблеме.

Глава 2 представляет данные репрезентативной выборки городской популяции женщин - 400 человек в возрасте 25-44 лет, а так же методах исследования в соответствии с дизайном работы. Метаболические показатели оценивались в квартилях пролактина, как во всей выборке обследованных женщин, так и в группе с гиперпролактинемией и в группе с уровнем гормона, находившимся в пределах референсных значений. Молекулярно-генетический анализ был выполнен у 15 женщин с гиперпролактинемией. Полнота данных, представленных в главе 2, позволяет говорить о достоверности результатов, полученных в ходе исследования.

Глава 3 посвящена результатам исследования.

В разделе 3.1. представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин.

В разделе 3.2 проведён анализ ассоциаций разных уровней пролактина с тиреотропным гормоном, заболеваниями щитовидной железы и нарушениями менструального цикла. Гиперпролактинемия по сравнению с уровнем пролактина в референсном диапазоне, ассоциировалась с более высокой частотой нарушений менструального цикла 41,3 vs 12,8%,  $p < 0,001$  и аутоиммунного тиреоидита 11,3 vs 5,0%,  $p = 0,039$  соответственно. Показано, что шанс наличия гиперпролактинемии увеличивается при повышении тиреотропного гормона на 1 мЕд/мл в 1,2 раза, при наличии аутоиммунного тиреоидита – в 8,6 раз, нарушениях менструального цикла – в 4,3 раза и снижается на 65% у курящих в настоящее время по сравнению с некурящими.

В разделе 3.3 проведен анализ метаболических показателей в разных квартилях концентрации пролактина в сыворотке крови. Во всей выборке женщин более низкие показатели липидов крови, окружности талии, индекса массы тела выявлены в Q4, где Me пролактина составила 22,9 [19,6; 28,1] нг/мл в сравнении с Q1, где Me пролактина была 4,4 [3,5; 5,4] нг/мл. При этом значения изучаемых показателей не выходили за рамки принятых норм. У женщин с уровнем пролактина в пределах референсных значений определялись более низкие показатели общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в Q4, с Me пролактина 16,1 [14,9; 18,0] нг/мл, чем в Q1 с Me пролактина 4,1 [3,3; 4,7] и триглицеридов с тенденцией к снижению,  $p_{тр} = 0,057$ . У женщин с гиперпролактинемией выше 19,5 нг/мл

отмечалось увеличение значений триглицеридов, ферментов печени, общего билирубина, индекса массы тела, окружности талии от Q1 к Q4 с Me пролактина 41,3 [34,7;45,8] нг/мл. При этом значения изучаемых показателей не выходили за рамки принятых норм.

Анализ частоты метаболического синдрома и его отдельных компонентов в зависимости от уровня пролактина показал ухудшение метаболических показателей у женщин с низконормальным уровнем гормона с Me пролактина 4,4 [3,5; 5,4] нг/мл (абдоминальное ожирение – 55,3%, повышение холестерина липопротеидов низкой плотности – 60,6%) и гиперпролактинемией с Me пролактина 41,3 [34,7; 45,8] нг/мл (абдоминальное ожирение – 55,5%, артериальная гипертензия – 38,8%; метаболический синдром обнаружен у 44,4% по критериям ВНОК, 2009, и 38,8% – по критериям NCEP ATP III, 2001). Автором предполагается, что гиперпролактинемия вмешивается в патогенетический процесс развития липидных нарушений и ожирения.

В разделе 3.4 представлены результаты молекулярно-генетического исследования вариантов генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*. Для молекулярно-генетического анализа с помощью метода случайных чисел были отобраны 15 женщин с гиперпролактинемией - 41,3 [34,7; 45,8] нг/мл. Средний возраст –  $37,6 \pm 7,5$  лет, медиана тиреотропного гормона – 1,8 [0,5; 3,5] мЕ/мл. Проведено таргетное высокопроизводительное секвенирование ДНК. В исследовании у женщин с гиперпролактинемией не выявлено патогенных вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*. Варианты в интронах и регуляторных районах генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* требуют дальнейшего изучения. Вызывает интерес представленное клиническое наблюдение за пациенткой с синдромом рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, развившегося на фоне гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Особый интерес представляет купирование клинических проявлений холестаза приемом каберголина.

Глава 4 посвящена обсуждению результатов исследования. В традиционном для диссертационных исследований стиле автор проводит сопоставление полученных в исследовании результатов с уже имеющимися литературными данными.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями.

Работа написана хорошим языком, легко и с интересом читается.

Автореферат отражает основное содержание работы.

### **Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования**

Автор принимала непосредственное участие: в разработке дизайна исследования; в проведении объективного осмотра обследованных женщин; в анализе и интерпретации данных лабораторных методов обследования; в оценке результатов таргетного высокопроизводительного секвенирования; в проведении статистической обработке данных; в поиске и анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы; в написании печатных работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК, в которых были отражены основные результаты исследовательской работы.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. При знакомстве с исследовательской работой возник ряд вопросов, которые подчёркивают интерес к работе и не влияют на положительную оценку диссертации:

1. Какими патогенетическими механизмами можно объяснить более высокую частоту выявления метаболических изменений у женщин с низконормальным уровнем пролактина по сравнению с женщинами, имеющими высоконормальную концентрацию гормона?

2. Каких клинических исходов можно ожидать у женщин с низконормальным уровнем пролактина и наличием метаболических изменений в процессе динамического наблюдения? Планируется ли в перспективе проведение такого наблюдения?

### **Заключение**

Диссертационная работа Воевода Светланы Михайловны на тему: «Эпидемиологические, клиничко-генетические аспекты гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Рымар Оксаны Дмитриевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению распространённости и определению клиничко-генетических аспектов гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста, имеющей значение для развития эндокринологии. По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Воевода Светлана Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой эндокринологии  
Казанской государственной медицинской академии  
- филиала федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (14.01.02. эндокринология),  
профессор

**Вагапова Гульнар Рифатовна**

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.Р. Вагаповой «заверяю»:

Ученый секретарь  
Казанской государственной медицинской академии  
- филиала федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент



**Ацель Евгения Александровна**

« 15 » 2022 г.

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; телефон: +7(843)267-61-52; +7(843)233-34-88; e-mail: [ksma.rf@kgma.info](mailto:ksma.rf@kgma.info)