

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"
Минздрава России,
член-корр. РАН, д.м.н.



Н.Г. Мокрышева

«12» 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Воевода Светланы Михайловны на тему «Эпидемиологические,
клинико-генетические аспекты гиперпролактинемии неопухолевого
генеза у женщин репродуктивного возраста», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.19. Эндокринология**

Актуальность темы выполненной работы

Гиперпролактинемия — одно из распространенных эндокринных нарушений, встречающихся в практике врачей разных специальностей. Большая часть исследований, изучающих распространённость и метаболические эффекты пролактина, проведены на выборках женщин, имеющих жалобы на нарушения репродуктивной или тиреоидной функций, имеющих опухоли гипофиза, принимающих лекарственные препараты. В литературе представлены результаты исследований, свидетельствующие, что у молодых женщин гиперпролактинемия опухолевого генеза ассоциирована с бесплодием, нарушениями менструального цикла, у женщин в менопаузе - с неблагоприятным профилем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, значительная доля случаев гиперпролактинемия ассоциирована не с наличием пролактиномы, а с другими причинами, этиологию которых в клинической практике не всегда удаётся установить.

Отличие данной научно-исследовательской работы в том, что результаты получены не на клинических выборках женщин с заболеваниями репродуктивной или тиреоидной системы, а в выборке условно здоровых молодых женщин.

Научно-исследовательская работа Воевода С.М., направленная на изучение эпидемиологических и клинико-генетических аспектов гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста, актуальна и может иметь существенное как теоретическое, так и практическое значение.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором получены научные данные, которые расширяют имеющиеся представления о распространённости гиперпролактинемии. Впервые для городской сибирской популяции женщин 25-44 лет на основании гормонального исследования и анализа первичной медицинской документации определена частота гиперпролактинемии. К сожалению, дизайн исследования предусматривал только однократное определение пролактина и не было оценено, даже выборочно, содержание макропролактина, кроме того, не было проведено дополнительное исследование возможности ятрогенной гиперпролактинемии. В рамках многофакторного логистического регрессионного анализа показано, что отношение шансов наличия гиперпролактинемии увеличивается при

повышении ТТГ на 1 мЕд/мл и при наличии АИТ, однако эти данные не были в достаточной мере проверены статистическими методами из-за отсутствия поправки на множественные сравнения. В выборке женщин сибирского региона в возрастном диапазоне 25-44 лет изучены взаимосвязи уровней пролактина с антропометрическими параметрами, показателями липидного и углеводного обменов, ферментами печени, наличием метаболического синдрома. В работе представлено клиническое наблюдение за пациенткой с синдромом, описанным как рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, и гиперпролактинемией.

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

Значимость полученных результатов для науки и практики

В результате проведенного исследования определена высокая распространенность гиперпролактинемии неопухолевого генеза и ассоциаций разных уровней пролактина с нарушениями менструального цикла, АИТ, метаболическими показателями в выборке женщин молодого возраста. Высокие уровни пролактина неопухолевого генеза связаны с увеличением частоты метаболического синдрома.

Результаты диссертационной работы свидетельствуют, что у женщин с гиперпролактинемией имеются репродуктивные и метаболические нарушения. Полученные результаты клинико-эпидемиологического исследования могут служить исходными данными для дальнейшего наблюдения за здоровьем у женщин молодого возраста с выявленной гиперпролактинемией.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в сборе материала: участие в обследовании случайной популяционной выборки молодых жителей г. Новосибирска, проводимом на базе НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН.

Проводила клиническое обследование, отбор образцов сыворотки крови для исследования биохимических, гормональных показателей. Сформировала подгруппу женщин с высоким уровнем пролактина для проведения молекулярно-генетического исследования. Автором создана электронная база данных, осуществлён анализ и научная интерпретация полученных результатов. Однако, статистическая обработка результатов данной работы требует корректировки для обеспечения обоснованности сделанных выводов. В соавторстве были написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационной работы могут послужить основой для дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических характеристик гиперпролактинемии.

Результаты используются в практической работе «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» и «ФИЦ ФТМ» врачами – терапевтами и эндокринологами.

Печатные работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав основного текста (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, содержит 9 рисунков и 29 таблиц. Список

литературы включает 182 источника из международных и российских работ последних лет.

Диссертационная работа С.М. Воевода содержит основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации. Дизайн исследования представляет собой одноцентровое, одновыборочное наблюдательное (обсервационное) исследования, в которое включены 400 человек. Возраст включённых в исследование женщин составил от 25 до 44 лет, так как по данным крупного популяционного исследования в Шотландии – PROLEARS, показано, что самая высокая частота гиперпролактинемии обнаружена у женщин в выбранном диапазоне возраста. Методы применялись уместно, соответствуют целям и задачам исследования.

Проведенные лабораторные исследования свидетельствует о достоверности результатов.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко. Результаты, выводы и рекомендации отвечают целям, задачам исследования, логично вытекают из полученных данных.

Работа представляет собой завершённое диссертационное исследование, имеющее некоторое научно-практическое значение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа оформлена в соответствии с требованиями п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, написана стилистически грамотно, читается легко. Разделы взаимосвязаны между собой.

Однако, имеются некоторые замечания к работе. Автором недостаточно изучена отечественная литература и защищённые диссертации, посвящённые данной тематике, не учтены важные работы, например, диссертация Н.Г. Мокрышевой 2003г. "Состояние жирового и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза". В процессе формирования выборок имелись факторы

систематических смещений (участие добровольцев, неясный способ формирования подвыборок), то репрезентативность изучаемых выборок следует полагать ограниченной и только по отношению к данному региону, лимитированному возрастному диапазону женщин, с отсутствующими у них критериями исключения.

При интерпретации результатов статистического анализа не применялись поправки на множественные сравнения. Практические рекомендации научно не обоснованы, носят характер обсуждения результатов.

В качестве отрезных точек автором использовались референсные значения локальной лаборатории, а не целевые уровни согласно клиническим рекомендациям. В отношении уровня пролактина использовался узкий референсный интервал: 1.2-19.5 нг/мл, а в отношении ТТГ наоборот широкий – 0,4-6,1 мЕ/мл.

Заключение

Диссертация Воевода Светланы Михайловны на тему «Эпидемиологические, клинико-генетические аспекты гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению распространенности гиперпролактинемии различного генеза в выборке преимущественно городского населения и связи гиперпролактинемии с метаболическими показателями у женщин репродуктивного возраста.

Выводы изложены в работе без указания уровня достоверности различий и доверительного интервала. Но по своей актуальности, новизне, достоверности и значимости полученных результатов, обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций, представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к

диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Настоящий отзыв подготовлен академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Мельниченко Галиной Афанасьевной.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации «30» июня 2022 г., протокол № 7.

Академик РАН

Г.А. Мельниченко

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Мельниченко Галины Афанасьевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России, д.м.н.

Л.К. Дзеранова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова 11.
Тел.: 8(499)1244744, e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru