

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Астафьевой Людмилы Игоревны  
на диссертационную работу Воевода Светланы Михайловны  
«Эпидемиологические, клинико-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**

Диссертация посвящена изучению распространённости и клинико-генетическим аспектам гиперпролактинемии неопухолевого генеза в репрезентативной выборке молодых женщин. Данные литературы по распространённости гиперпролактинемии преимущественно представлены в определенных группах пациентов, среди женщин с нарушением репродуктивной функции; принимающих нейролептики, имеющих опухоли гипофиза. Имеются данные о том, гиперпролактинемия опухолевого генеза связана с неблагоприятным профилем риска сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется развитием абдоминального ожирения, резистентностью к инсулину, эндотелиальной дисфункцией, изменением артериального давления и жесткости сосудистой стенки. Исследования, изучающие связь гиперпролактинемии неопухолевого генеза с метаболическим гомеостазом, в настоящий момент, представлены в недостаточном количестве. В ряде работ показано, что «более высокие» уровни пролактина, не связанные с наличием аденомы гипофиза, ассоциированы с более благоприятными метаболическими характеристиками. Однако, в литературе представлены исследовательские работы, демонстрирующие, что высокие и низкие уровни пролактина связаны с неблагоприятным метаболическим профилем. Изучение ассоциаций пролактина с показателями функционального и структурного состояния печени преимущественно проводятся на лабораторных моделях. В настоящее время изучаются гены, участвующие в секреции и регуляции пролактина. Однако большинство исследований основываются на изучении генов кандидатов при аденомах гипофиза, секретирующих пролактин.

Таким образом, актуальным является диссертационное исследование Воевода С.М., которое посвящено изучению эпидемиологических и клинико-генетических аспектов гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста.

## **Общая характеристика методологии и методов исследования**

Методология исследования основана на материалах скринингового обследования репрезентативной выборки женщин молодого возраста 25-44 лет г. Новосибирска. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед началом исследования всеми участниками было подписано информированное согласие. Проведено одномоментное, наблюдательное, одноцентровое исследование. Проведён анализ данных структурированных опросников, первичной медицинской документации, антропометрические измерения, биохимический анализ крови, гормональные и молекулярно-генетическое исследования. Для анализа найденных молекулярно-генетических вариантов использовались существующие данные о клинической значимости аннотированных однонуклеотидных вариантов в базах данных. Возможные функциональные и значимые эффекты вариантов оценивались с помощью инструментов прогнозирования *in silico*. Патогенность вариантов оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии. Номенклатура выявленных вариантов приведена согласно рекомендациям Sequence Variant Nomenclature (<http://varnomen.hgvs.org/>). В ходе работы применены современные статистические методы исследования.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, применении современных методов исследования. Количество обследованных лиц соответствует необходимым значениям, предварительно рассчитанным с учетом достаточных значений мощности и уровня значимости. В работе использованы статистические методы, соответствующие поставленным цели и задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных данных.

## **Научная новизна исследования**

Впервые для городской сибирской популяции женщин 25-44 лет на основании гормонального исследования и анализа первичной медицинской документации выявлена высокая частота гиперпролактинемии генеза – 20,0% и показано отсутствие разницы в распространённости в двух возрастных группах 25-34 лет и 35-44 лет - 18,7% и 20,9%. В рамках многофакторного

логистического регрессионного анализа, получено, что шанс наличия гиперпролактинемии неопухолевого генеза выше 19,5 нг/мл увеличивается при повышении ТТГ на 1 мЕд/мл, при наличии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, нарушениях менструального цикла, наличии гипоХС-ЛПВП < 1,3 ммоль/л. Следует отметить, что гиперпролактинемия в данной работе определена при значениях указанных в инструкциях к использованным наборам – 1,2-19,5 нг/мл. Впервые в России изучены связи разных уровней пролактина с антропометрическими параметрами, показателями липидного и углеводного обменов, ферментами печени, наличием метаболического синдрома у женщин молодого возраста. Установлено, что низконормальные и высокие уровни пролактина связаны с ухудшением метаболических показателей у женщин молодого возраста; выше частота метаболического синдрома, чем у женщин с нормальным и высоконормальным уровнем пролактина. Представлены значения пролактина, при которых выявлены изучаемые ассоциации.

Впервые в России описано клиническое наблюдение за пациенткой с синдромом рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, развившегося на фоне гиперпролактинемии неопухолевого генеза.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость научного исследования состоит в определении высокой распространенности гиперпролактинемии неопухолевого генеза и ассоциаций различных уровней пролактина с нарушением менструального цикла, тиреотропным гормоном, заболеваниями щитовидной железы, метаболическими показателями в репрезентативной выборке женщин молодого возраста. По результатам таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК женщин с высоким уровнем ПРЛ неопухолевого генеза не выявлено патологических вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*.

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, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гиперХС-ЛПНП, метаболического синдрома у женщин

репродуктивного возраста с разным уровнем пролактина. 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 женщин молодого возраста с гиперпролактинемией.

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимала участие в сборе первичного материала: участие в обследовании случайной популяционной выборки молодых жителей г. Новосибирска, проводимом на базе НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН. Сформировала подгруппу женщин с высоким уровнем пролактина для проведения молекулярно-генетического исследования. Автором создана электронная база данных, осуществлён анализ и научная интерпретация полученных результатов. Статистическая обработка материалов проведена под руководством профессионального математика. В соавторстве были написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы.

### **Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Воевода С.М. построена по классическому типу. Основные разделы представлены введением, обзором литературы, описанием материалов и методов исследования, четырьмя главами собственных результатов исследования, обсуждением, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы.

Во введении диссертант обосновывает актуальность выполненного исследования, согласно которой четко формулирует цель, задачи, выделяет научную новизну и практическую значимость.

В аналитическом обзоре литературы Воевода С.М. цитирует наиболее важные работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, преимущественно последних 5-10 лет издания. Автор обосновывает целесообразность исследования ассоциаций гиперпролактинемии неопухолевого генеза с метаболическими показателями у женщин репродуктивного возраста.

В главе материалы и методы подробно и понятно описан дизайн исследования. Описаны процесс формирования выборки женщин, критерии

включения, лабораторные методы обследования, а также приведена информация о структурированных опросниках о наличии сопутствующих заболеваний, репродуктивной функции, статусе курения. Использованные методы статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы. Информация о дизайне и методах исследования дает достаточно полное представление о ходе работы.

В главе 3 имеется 5 подразделов, каждый из которых последовательно описывает результаты работы. Каждый подраздел соответствует поставленной задаче и обосновывает положение, выносимое на защиту. Изложение результатов собственных исследований последовательно, сопровождается статистическими данными, иллюстративный материал включает 9 рисунков и 29 таблиц. Автором показано, что в сибирской городской популяции женщин репродуктивного возраста гиперпролактинемия неопухолевого генеза (показатели превышающие 19,5 нг/мл) имеет высокую распространенность и связана с нарушениями репродуктивной функции, наличием аутоиммунного тиреоидита. У женщин репродуктивного возраста пролактин ассоциирован с показателями метаболического профиля. Высокие уровни пролактина неопухолевого генеза связаны с увеличением частоты метаболического синдрома и его компонентов: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии. Автор представляет уровни гормона, при котором выявлены изучаемые ассоциации. В настоящее время исследуются гены, участвующие в секреции и регуляции пролактина. Однако большинство данных исследований основывается на конкретных клинических ситуациях. В данной исследовательской работе у 15 женщин с высоким уровнем пролактина неопухолевого генеза проведён современный молекулярно-генетический анализ. Не выявлено патологически значимых вариантов в экзонах и прилегающих сайтах сплайсинга генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* по результатам таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты подвергнуты корректной статистической обработке с последующей убедительной и демонстративной интерпретацией данных.

В следующей главе проведено обсуждение полученных результатов в обычном для диссертационных исследований стиле. Приводится сопоставление собственных результатов и мировых данных.

Остальные разделы диссертации, а именно, заключение, выводы, практические рекомендации лаконичны, корректны и соответствуют поставленным цели и задачам. Список литературы содержит 182 источника, включает авторитетные международные и российские работы последних лет.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

Все материалы диссертации представлены в опубликованных работах. Результаты изложены в 12 научных работах, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ (одна из которых индексирована в базе данных Scopus). 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.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера. Автореферат отражает основное содержание работы.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1) Как Вы объясните генез гиперпролактинемии при хроническом аутоиммунном тиреоидите и эутиреозе?

2) Как Вы объясните ухудшение метаболических показателей у пациенток с низконормальными уровнями пролактина?

3) Исходя из полученных в Вашем исследовании данных, как Вы считаете, какие показания для лечения агонистами дофамина пациенток с неопухолевой гиперпролактинемией?

4) У пациенток с гиперпролактинемией проводили ли Вы дополнительное исследование макропролактина?

5) Проводили ли Вы анализ полученных результатов метаболических показателей при гиперпролактинемии неопухолевого генеза в сравнении с литературными данными при гиперпролактинемией опухолевого генеза?

Вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Воевода Светланы Михайловны «Эпидемиологические, клиничко-генетические аспекты гиперпролактинемии неопухолевого генеза у женщин репродуктивного возраста», выполненная под руководством доктора медицинских наук Рымар О.Д., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению распространенности, генетических аспектов гиперпролактинемии неопухолевого генеза и ее ассоциаций с метаболическими показателями у женщин репродуктивного возраста. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов работа соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке

присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Воевода Светлана Михайловна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. 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

\_\_\_\_\_ Астафьева Л.И.

Согласна на обработку моих персональных данных

«26» 08 \_\_\_\_\_ 2022 г.

\_\_\_\_\_ Астафьева Л.И.

Подпись доктора медицинских наук Астафьевой Л.И. заверяю.

Учёный секретарь  
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии  
им. ак. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



\_\_\_\_\_ Данилов Г.В.

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