

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу
Найдуковой Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и
молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов
синдрома поликистозных яичников», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой современной гинекологии и эндокринологии, ассоциированной с репродуктивными и метаболическими нарушениями. Известно, что наличием СПКЯ объясняется до 50% случаев бесплодия в популяции и до 90% случаев его ановуляторных форм. С современных позиций диагностика СПКЯ основывается на наличии клинической или биохимической гиперандрогении, ановуляции, эхографической картины поликистозных яичников, однако консенсус о наиболее оптимальном профиле андрогенов не достигнут, а также не определена диагностическая ценность уровня АМГ в периферической крови в возрастном и фенотипическом аспектах. Широко применяемая гормональная терапия, оперативное лечение приводят к появлению «стертых» форм, что затрудняет диагностику СПКЯ и обосновывает целесообразность поиска диагностических критериев, которые не зависели бы от ранее проведенных вмешательств, например, молекулярно-генетических маркеров.

Применение комбинированных оральных контрацептивов как первой линии терапии СПКЯ позволяет добиться регуляции ритма менструаций и коррекции проявлений андрогензависимой дерматопатии, однако не учитывает заинтересованность ряда женщин в восстановлении фертильности и высокую частоту метаболических нарушений у данной группы пациенток.

Относительно невысокая эффективность негормональных методов терапии, в частности инсулинорезистентности, обуславливает необходимость изучения их клинических эффектов и поиск путей оптимизации схем терапии. Действие метформина может сопровождаться восстановлением овуляторного цикла и в ряде случаев наступлением беременности. Эффективность терапии не всегда определяется наличием или отсутствием гиперинсулинемии и конституционными особенностями пациентки. Таким образом, с клинической точки зрения является актуальным прогнозирование ответа на терапию.

Диссертационная работа Найдуквой А.А. посвящена оптимизации алгоритмов диагностики и подходов к негормональной терапии СПКЯ с учетом фенотипических, эндокринных и метаболических особенностей пациенток. Актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Найдуквой А.А., не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватной программой исследования и объемом выборки пациенток. В исследование включены 846 женщин, в том числе 437 пациентки с СПКЯ, из которых 143 женщины получали монотерапию метформином, что является достаточным для получения достоверных результатов. Методы исследования и статистической обработки, использованные в работе, современны, информативны и соответствуют поставленной цели и задачам.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе определен вклад СПКЯ в структуру заболеваний женской репродуктивной системы с учетом представленности

фенотипов в возрастном аспекте. Впервые на российской популяции изучены генетические маркеры СПКЯ, ранее выявленные в широкомасштабных молекулярно-генетических исследованиях, для шести из этих маркеров установлена взаимосвязь с развитием синдрома, для еще трех – с его андрогенным фенотипом.

Автором проведен всесторонний анализ клинико-лабораторных показателей. Определена высокая значимость андростендиона в диагностике биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Результаты исследования предполагают наличие взаимосвязи его повышенного уровня с риском развития метаболической дисфункции. Заслуживают внимания данные о роли АМГ как суррогатного маркера СПКЯ вне зависимости от репродуктивного фенотипа синдрома и факт отсутствия прогрессивного снижения данного показателя у женщин с синдромом в возрастной категории до 35 лет. Определены эндокринно-метаболические особенности различных фенотипов СПКЯ. На основании проведенного диссертационного исследования установлены более высокие уровни секреции ЛГ и АМГ, а также высокая частота встречаемости избыточной жировой ткани у пациенток с классическим андрогенным фенотипом синдрома даже при нормальных значениях индекса массы тела, что позволяет рассматривать пациенток с фенотипом А как группу высокого риска по развитию клинически значимой метаболической дисфункции.

На основании выполненной работы определено, что эффективность терапии метформином не зависит от фенотипа СПКЯ, ИМТ, показателей углеводного обмена. Определены независимые предикторы успешности терапии бигуанидом - уровень общего тестостерона, АМГ, индекс распределения жировой ткани (A/G), генотипы C/C гена рецептора *ФСГ* (rs2349415), Del/Del гена *OCT1* (транспортер органических катионов в гепатоцитах) (rs113569197), носительство аллеля С гена *SLCO1B1* (кодирующего полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1)

(rs4149056) и аллеля Del гена *ACE* (ангиотензинпревращающего фермента (rs4340)).

Практическая значимость

Представленные в диссертационной работе Найдуковой А.А. рекомендации по оптимизации алгоритма диагностики СПКЯ имеют большое значение в практике акушера-гинеколога. На основании проведенного исследования отмечена важность комплексной оценки андрогенного профиля в диагностике синдрома. Определение уровня андростендиона в сыворотке крови предотвращает потерю почти 20% пациенток с биохимической гиперандрогенией, которые могли быть ошибочно отнесены к клинически более легкому неандрогенному фенотипу D или у которых диагноз СПКЯ мог быть вовсе не установлен. В исследовании наглядно продемонстрирована целесообразность определения уровня АМГ, по диагностической значимости сопоставимого с подсчетом числа антральных фолликулов в яичниках и превосходящего измерение объема яичников при проведении ультразвукового исследования. Автором подчеркивается информативность метода вне зависимости от фенотипа синдрома, а также целесообразность валидации пороговых значений АМГ с учетом возраста женщины. Представленные молекулярно-генетические маркеры СПКЯ представляются перспективными для верификации диагноза при неполных (неклассических) формах синдрома, а также на фоне проводимой медикаментозной терапии и для выделения группы риска по развитию СПКЯ среди подростков.

Важным результатом проведенной работы является возможность прогнозирования восстановления ритма менструаций и фертильности без применения гормональных контрацептивов и индукторов овуляции на фоне монотерапии метформином. На основании проведенного исследования разработана модель, включающая уровень АМГ в сыворотке крови и генотип полиморфного локуса гена *FSHR* (rs2349415), определяющая наибольшую

прогностическую значимость для восстановления ритма менструаций. Вероятность ответа на терапию при уровне АМГ менее 13,3 нг/мл и генотипом С/С гена *FSHR* достигает 100%, при уровне АМГ более 13,3 нг/мл и носительстве Т-аллеля – только 37,5%.

Апробация и внедрение работы в практику

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы и результаты диссертации доложены на научно-практических конференциях и конгрессах.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 204 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, иллюстрирована 26 рисунками и 29 таблицами. Библиографический список содержит 172 источника.

Во введении автором убедительно показана актуальность темы исследования, четко сформулирована цель и задачи, подчеркнута новизна работы.

В первой главе диссертационного исследования представлен обзор литературы, включивший наиболее важные работы последних лет. Раздел отличается высокой информативностью и объективностью, раскрывает способность автора к научному анализу.

Во второй главе автором представлен дизайн исследования, дано подробное описание использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты собственных исследований, проведен подробный анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных. Полученные автором результаты ретроспективного анализа подчеркивают актуальность выбранного научного направления. Обращает на себя внимание объем проведенной работы. В исследование включены 846 женщин с СПКЯ и групп контроля, проведено генотипирование по 45 локусам, а также изучение и анализ ряда клинико-лабораторных показателей. Проведен разносторонний анализ результатов терапии бигуанидом женщин с СПКЯ.

В четвертой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор диссертационной работы последовательно обобщает, анализирует, подводит итоги собственного исследования, сопоставляет полученные данные с данными отечественных и зарубежных работ. Полученные результаты грамотно обоснованы, что позволило оптимизировать алгоритм диагностики СПКЯ и сформулировать рекомендации по персонализации терапии метформином.

Объем исследования достаточен. Поставленные цель и задачи исследования соответствуют результатам диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и могут быть использованы в работе научных и лечебных учреждений.

Личный вклад автора заключался в выборе научного направления, разработке дизайна исследования, формировании цели и задач, обзоре современной научной литературы, осуществлении сбора биоматериала для формирования коллекции, участии в ведении пациенток. Автором проведен анализ полученных результатов, статистическая обработка и систематизация данных, подготовка материалов к публикациям.

Список литературы и оформление диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК. Автореферат диссертации отражает основные направления и результаты проведенного

исследования. Материалы диссертации освещены в 18 работах, из них 11 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по работе нет, важность ее как с научных, так и с практических позиций не вызывает сомнений.

В плане дискуссионного обсуждения представляется интересным получить ответы на следующие вопросы:

1. В Вашей диссертационной работе не выявлена зависимость эффекта метформина от гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, коррекция которых предполагается на фоне терапии. Какие механизмы действия инсулиносенситайзера метформина могут лежать в основе регуляции менструальной функции и, в частности, приводить к снижению уровня АМГ?
2. Какие механизмы формирования СПКЯ Вы можете предположить с учетом полученных результатов молекулярно-генетического исследования?

Следует отметить, что данные вопросы несколько не уменьшают значимость диссертационной работы, а только подчеркивают интерес к ней.

Заключение

Диссертационная работа Найдукowej Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Чернухи Галины Евгеньевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальных клинических и научных задач акушерства и гинекологии, а именно повышение эффективности диагностики и лечения женщин с различными фенотипами СПКЯ.

Научная новизна, достоверность, объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют

считать, что диссертационная работа Найдуковой Алины Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

профессор РАН, доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор,
руководитель отдела гинекологии и
эндокринологии федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»

«15» сентября 2021 года

 Ярмолинская Мария Игоревна

199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Тел. +7 (812) 328-98-89
e-mail: iagmail@ott.ru

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О.Отта»
кандидат медицинских наук




Капустин Роман Викторович