

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский областной
Научно-исследовательский институт
Акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.

«24»

09

2021



ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Найдуковой Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Найдуковой Алины Александровны посвящена оптимизации диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и подходов к негормональной терапии инсулиносенситайзерами на основании результатов исследования эндокринно-метаболических параметров и молекулярно-генетического тестирования. Актуальность изучения синдрома поликистозных яичников определяет его высокая частота встречаемости среди женщин репродуктивного возраста, так по данным популяционных исследований синдром диагностируется в 21% случаев.

Введение в клиническую практику Роттердамских критериев (2003) утвердило выделение четырех репродуктивных фенотипов, основанных на выявлении гиперандрогении, поликистозной морфологии яичников и

ановуляции/олигоменореи. Вопрос об оптимальном для выявления биохимической гиперандрогении профиле андрогенов остается дискуссионным. Традиционно определяют уровень общего и/или свободного тестостерона в сыворотке крови, однако некоторые исследователи указывают на высокую информативность андростендиона.

Эхографическая диагностика поликистозной структуры яичников при СПКЯ также нуждается в совершенствовании. В качестве перспективного критерия состояния яичников рассматривается уровень антимюллерового гормона (АМГ). Общепринятые референсные значения АМГ, в том числе в возрастном аспекте, не установлены. Гетерогенность клинической картины СПКЯ, отсутствие универсальных диагностических критериев обосновывают изучение молекулярно-генетических основ синдрома. Вопрос о генетической детерминированности формирования различных фенотипов синдрома остается не решенным.

Выделенные в соответствии с Роттердамскими критериями фенотипы не учитывают высокую частоту метаболических нарушений среди женщин с СПКЯ. Частота избыточной массы тела и ожирения при СПКЯ может достигать 30-50%, метаболического синдрома – до 50%, НТГ - 30-35%, инсулинорезистентности - 50-70% и варьирует в зависимости от фенотипа синдрома. Тактика ведения больных с СПКЯ направлена на коррекцию гиперандрогении, овуляторной дисфункции, метаболических нарушений и восстановление фертильности. Важное место в лечении СПКЯ занимают инсулиносенситайзеры, в частности метформин, который способствует восстановлению ритма менструаций в 50-60% случаев и наступлению беременности - в 25-30%. Предикторы эффективности терапии метформином не определены. Вышеизложенное обосновывает практический и научный интерес проведения комплексного исследования, направленного на изучение эндокринно-метаболических и молекулярно-генетических основ СПКЯ и его фенотипов, а также на оптимизацию диагностики синдрома и разработку дифференцированных подходов к назначению негормональной терапии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Согласно результатам анализа пятидесяти тысяч обращений СПКЯ вносит значительный вклад в структуру гинекологических заболеваний. Так, синдром диагностирован практически в каждом пятом случае. Получены данные о представленности разных фенотипов синдрома в возрастном аспекте. Интерес представляет снижение доли андрогенных фенотипов и возрастание доли неандрогенного фенотипа с увеличением возраста. Впервые на популяции российских женщин выявлена ассоциация 6 полиморфных локусов, взаимосвязанных с СПКЯ, которые могут являться патогенетической основой метаболических нарушений и гиперандрогении: DENND1A, YAP1, THADA, Rab5B/SUOX, SLCO1B1, OCT1. В качестве молекулярно-генетических маркеров андрогенных фенотипов установлены полиморфные локусы IRS1, FSHR, LHCGR. Автор указывает на высокую диагностическую значимость уровня андростендиона в сыворотке крови и его вероятную связь с повышенным риском метаболической дисфункции. Установлено, что независимо от репродуктивного фенотипа синдрома уровень АМГ является информативным маркером поликистозной морфологии яичников. Автором предложено введение в практику повозрастных пороговых уровней АМГ. Интересен факт отсутствия прогрессирующего снижения уровня АМГ в возрастной категории 18-35 лет среди женщин с СПКЯ. Определены эндокринно-метаболические особенности фенотипов синдрома. Фенотип А характеризуется гиперсекрецией лютеотропного гормона (ЛГ) и АМГ, более длительными межменструальными интервалами и высокой частотой избыточной жировой ткани при нормальных значениях индекса массы тела, а также распределением жировой ткани преимущественно по андроидному типу. Несомненный практический и научный интерес представляют данные об

отсутствии взаимосвязи регуляции ритма менструаций у больных с СПКЯ на фоне терапии метформином от фенотипа синдрома, индекса массы тела (ИМТ) и показателей углеводного обмена. Согласно результатам исследования, наиболее вероятными независимыми предикторами успешности терапии метформином являются уровень общего тестостерона, АМГ, индекс распределения жировой ткани (A/G), генотипы C/C гена FSHR (rs2349415), Del/Del гена OCT1(rs113569197), носительство аллеля C гена SLC01B1 (rs4149056) и аллеля Del гена ACE (rs4340). В ходе работы получена математическая модель предикции восстановления регулярного менструального цикла.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Автором предложен оптимизированный алгоритм диагностики СПКЯ. В комплексную оценку андрогенного профиля предложено включить определение андростендиона, повышенный уровень которого выявляется у каждой 2-й пациентки и ассоциируется с гиперинсулинемией. В исследовании определены пороговые значения уровня АМГ в сыворотке крови для диагностики СПКЯ у женщин разных возрастных групп, его диагностическая значимость выше, чем определение объема яичников и числа антральных фолликулов. Рекомендована оценка композиционного состава тела методом двухэнергетической денситометрии, которая позволяет выявить избыток жировой ткани у каждой 2-й пациентки с нормальными показателями ИМТ и выделить группу женщин с повышенным риском метаболических нарушений. В исследовании указывается на целесообразность определения репродуктивного фенотипа синдрома с позиций прогнозирования метаболических рисков. Так, частота инсулинорезистентности, установленной по индексу инсулинорезистентности НОМА, гиперинсулинемии, избыточного

содержания жировой ткани и дислипидемии среди пациенток с классическим фенотипом А сопоставима с фенотипом В, но превышает аналогичные показатели при фенотипах С и D. Автор указывает на целесообразность проведения терапии метформином, которая в течение 6 месяцев приводит к восстановлению ритма менструаций у каждой 2-й пациентки с СПКЯ и к наступлению беременности – у каждой 3-й, то есть сопоставима по репродуктивным исходам с применением индукторов овуляции. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии метформином на этапе его назначения, учитывающая уровень АМГ и генотип FSHR (rs2349415).

Достоверность полученных результатов, выводов, практических рекомендаций

Достоверность данных исследования подтверждается достаточной репрезентативной выборкой, включающей 846 обследованных пациенток. Анализ архивных данных включил более пятидесяти тысяч обращений за пятилетний период. Подготовка материала, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа: для статистической обработки данных использовалась программа SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, 21 версия). Проведение теста Колмогорова-Смирнова установило нормальное распределение данных. Количественные характеристики представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение. Сравнение производилось с помощью t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона. Определение порогового уровня значений производилось с помощью ROC-анализ. С целью определения комплекса факторов, определяющих эффективность терапии МФ, был проведен

регрессионный анализ. Количественная оценка риска проводилась на основании расчета отношения шансов с доверительным интервалом 95%. Отношение шансов выбрано для интерпретации рисков применительно к аллелям и генотипам как симметричная величина наиболее приемлемая для генетических исследований. Статистически значимыми считались результаты при достижении уровня ошибки $p < 0,05$.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 204 страницах печатного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, четырех глав, посвященных описанию материалов и методов исследования, результатам и их обсуждению, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 26 рисунками и 29 таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Библиография содержит 172 источника литературы, в том числе 9 отечественных и 163 зарубежных авторов. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы Найдукowej Алины Александровны внедрены в работу отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, использованы при составлении обновленных клинических рекомендаций Российского общества Акушеров-гинекологов по СПКЯ в 2021 г. Материалы

включены в лекции циклов тематического усовершенствования врачей в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа Найдукowej Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена актуальная научная задача гинекологической эндокринологии – повышение эффективности диагностики и негормональной терапии женщин с СПКЯ с учетом эндокринно-метаболических и молекулярно-генетических особенностей.

По своей актуальности, объему выполненной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Найдукowa Алина Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы А.А. Найдуковой обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (Протокол № 31 от 23 09 2021г.)

Рецензент:

Руководитель поликлинического
отделения ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук, профессор

Балан Вера Ефимовна

Подпись руководителя поликлинического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессора, доктора медицинских наук Балан Веры Ефимовны «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

Адрес: 101000 Москва, ул.Покровка, 22А

Тел: 8(926) 600 – 39 – 66

e-mail: guzmoniiag@mosreg.ru