

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Найдукowej Алины Александровны на тему «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников»

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автоереферат диссертационной работы Найдукowej А.А. посвящен поиску значимых маркеров одного из наиболее распространенных эндокринных синдромов в гинекологии – синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), в частности автор ставит в числе задач исследования оптимизацию диагностики биохимической гиперандрогении, изучение вклада антимюллера гормона (АМГ), а также персонализацию терапии синдрома инсулиносенситайзерами с учетом клиническ-лабораторных показателей. Актуальность темы исследования очевидна. Частота синдрома в популяции может достигать 6-20% в зависимости от диагностических критериев. При этом гетерогенность клинической картины ввиду распространенности неполных фенотипов синдрома, проводимой гормональной терапии, возрастной изменчивости проявлений СПКЯ существенно затрудняют диагностику. Выделение 4-х репродуктивных фенотипов синдрома в соответствии с общепринятыми Роттердамскими критериями синдрома не учитывает сопутствующие метаболические риски.

Всем пациенткам, включенным в исследование, был выполнен традиционный набор обследования согласно требованиям порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н. Автором проведено изучение клиничко-анамнестических данных, эндокринных и метаболических характеристик. Специальные методы исследования включали проведение

глюкозотолерантного теста с оценкой секреции инсулина, двухэнергетическую денситометрия для определения композиционного состава тела, генотипирование по 45 полиморфным локусам. Проспективное исследование включало оценку клинических эффектов метформина у женщин с СПКЯ, а также поиск предикторов успешности терапии.

Автором предложено ввести в алгоритм обследования больных с СПКЯ определение уровня андростендиона и АМГ, что позволит двукратно повысить точность диагностики синдрома. В исследовании указывается на целесообразность оценки композиционного состава тела методом двухэнергетической денситометрии. Данный метод позволяет выявить скрытое ожирение у каждой 2-й пациентки с СПКЯ при нормальных значениях индекса массы тела и таким образом выявить группу женщин, угрожаемых по развитию метаболических нарушений. В ходе работы выявлены генетические маркеры развития СПКЯ и его андрогенных фенотипов, которые потенциально могут использоваться для диагностики синдрома в случае стертой клинической картины или у девочек-подростков. С позиций предикции эффективности терапии принципиально важными являются данные об отсутствии взаимосвязи исходных параметров глюкозы и инсулина, наличия ожирения и вероятностью регуляции ритма менструаций. Согласно результатам проведенного исследования наиболее значимыми факторами, определяющими успешность терапии, являются уровень АМГ в сыворотке крови и генотип рецептора FSHR.

Автором предложены новые подходы к диагностике СПКЯ, выделению группы метаболического риска и выбору целевой группы пациентов для проведения негормональной терапии метформином.

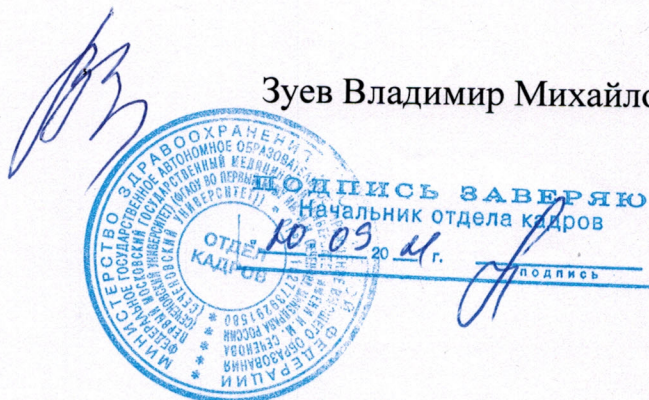
Выводы и практические рекомендации логичны, четко сформулированы, обоснованы фактическими результатами проведенной работы, соответствуют поставленной цели и задачам, являются статистически достоверными.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, согласно утвержденным стандартам, структурирован, дает полное представление о цели, задачах исследования, методах их решения, полученных в ходе диссертационного исследования, результатах.

Таким образом, представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Найдуковой Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а также диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии №1
ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор

Зуев Владимир Михайлович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г.Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2. Тел.: 8 (499) 248-05-53, e-mail.ru: rektorat@sechenov.ru, сайт <https://www.sechenov.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Найдуковой Алины Александровны на тему «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников»

3.1.4. Акушерство и гинекология

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство с наследственной предрасположенностью, ведущими проявлениями которого являются гиперандрогения, овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников. Синдром является ведущей причиной гиперандрогении и ановуляторного бесплодия. Высокая частота СПКЯ в популяции, отсутствие общепринятых критериев биохимической гиперандрогении, низкая воспроизводимость результатов эхографической оценки объемов яичников, неоднозначность роли уровня антимюллерова гормона (АМГ) в диагностике синдрома обуславливают актуальность диссертационной работы Найдуковой Алины Александровны. Перспективным представляется изучение молекулярно-генетических основ синдрома и его фенотипов с позиций поиска диагностических критериев, которые бы не зависели от ранее проведенной терапии и возраста пациенток. Взаимосвязь СПКЯ с метаболической дисфункцией, в частности инсулинорезистентностью, послужила основанием для применения инсулиносенситайзеров с целью коррекции овуляторной дисфункции у данной группы пациентов. Однако частота регуляции ритма на фоне терапии метформином варьирует в широких пределах, а маркеры успешности терапии не установлены. В представленной диссертационной работе проведен поиск клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов эффективности метформина, что может быть важным этапом персонализации негормональной терапии СПКЯ.

Диссертация Найдуковой А.А. состоит из нескольких разделов: ретроспективного анализа данных обращаемости в отделение гинекологической

эндокринологии для оценки вклада СПКЯ в структуру заболеваний женской репродуктивной системы, исследования эндокринно-метаболических и молекулярно-генетических особенностей СПКЯ и его фенотипов, а также исследования терапевтических эффектов метформина и возможности прогнозирования регуляции ритма менструаций.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале, с глубоким анализом клинико-анамнестических данных, что закономерно позволило автору сделать достоверные выводы о вкладе андростендиона и АМГ в диагностику синдрома, установить маркеры эффективности метформина при СПКЯ.

Научная новизна настоящего диссертационного исследования определяет его теоретическую и практическую значимость и заключается в подтвержденном на большой выборке женщин вкладе андростендиона и АМГ в диагностику СПКЯ, важности оценки композиционного состава тела методом двухэнергетической денситометрии для выявления группы риска метаболических осложнений, возможности применения генетического скрининга для прогнозирования развития СПКЯ и его андрогенных фенотипов.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для оптимизации обследования и негормональной терапии пациенток с СПКЯ, в связи с чем имеют высокую практическую значимость. В целом работа представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов.

Материалы диссертации опубликованы в 18 печатных работах, из них 11 в рецензируемых ВАК научных изданиях.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Методы исследования, использованные в работе, являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Полученные результаты достоверны, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, соотнесены с актуальными современными литературными данными. Автореферат дает достаточно полное представление о диссертационной работе и полностью соответствует требованиям ВАК. Вопросы и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Найдукровой Алины Александровны на тему «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» полностью соответствуют 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, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии им. проф. В.С. Груздева
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(специальность 3.1.4. Акушерство
и гинекология)

23.09.2021

Габидуллина Рушанья Исмагиловна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Рушанья Исмагиловны Габидуллиной заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Ильшат Ганиевич Мустафин

«___» _____ 2021 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49. Тел.: 8 (843) 236-06-52, e-mail.ru: rector@kazangmu.ru, сайт <https://www.kazangmu.ru>.

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Найдуковой Алины Александровны на тему
«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. Диссертационная работа Найдуковой Алины Александровны посвящена актуальным проблемам современной эндокринологической гинекологии – оптимизации диагностики синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и поиску возможностей персонализации его негормональной терапии инсулиносенситайзерами.

Актуальность диссертационной работы «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» не вызывает сомнения и обусловлена высокой частотой встречаемости синдрома в популяции, отсутствием четких диагностических критериев биохимической гиперандрогении и не уточненной ролью андростендиона. Спорным остается вопрос о возможности использования уровня антимюллера гормона как суррогатного маркера поликистозной морфологии яичников и альтернативы ультразвуковым критериям. Трудность диагностики СПЯ также обусловлена распространенностью неполных фенотипов, в том числе вследствие оперативного вмешательства на яичниках или проводимой гормональной терапии. Перспективным представляется поиск молекулярно-генетических предикторов развития синдрома как с позиций оптимизации диагностики «стертых» форм, так и с целью изучения его патогенетических основ.

По данным литературы у каждой 2-й пациентки с СПЯ удается выявить ожирение, инсулинорезистентность, НТГ и дислипидемию, своевременное выявление которых является основой профилактики отсроченного развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования

о взаимосвязи овуляторной и метаболической дисфункции послужили основанием для применения инсулиносенситайзеров, в частности метформина, у данной группы пациентов. Однако его эффективность для регуляции ритма менструаций у женщин с СПЯ варьирует в широких пределах, предикторы эффективности не установлены.

Научная новизна. Автором представлены и научно обоснованы новые данные о клинических, лабораторных и молекулярно-генетических особенностях СПЯ и его фенотипов. Продемонстрирован вклад андростендиона в диагностику гиперандрогении при СПЯ и научно обоснована целесообразность исследования его уровня. С учетом особенности по возрастной динамике АМГ у женщин с СПЯ и женщин без нарушения репродуктивной функции, автором предложены и разработаны пороговые уровни показателя для различных возрастных групп. В результате молекулярно-генетического тестирования по 45 полиморфным локусам, ранее не изученным на популяции российских женщин, выявлены предикторы развития СПЯ и его андрогенных фенотипов, перспективные для проведения дальнейших ассоциативных и функциональных исследований. Автором проанализированы клиничко-лабораторные эффекты метформина при СПЯ, установлены маркеры успешности терапии.

Степень достоверности результатов. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на результатах многосторонней оценки репрезентативной выборки пациентов. Исследование включало 846 женщин, из которых 437 составили основную группу. Сформированы две группы контроля, 1-ая включала 274 женщины репродуктивного возраста для сравнительного анализа эндокринно-метаболических характеристик и 2-ая - 135 женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста для анализа результатов молекулярно-генетического тестирования с целью исключения пациентов с преждевременной недостаточностью яичников, что является особенностью исследования. В работе использован комплекс современных клиничко-

лабораторных методов, проведена двухэнергетическая денситометрия с оценкой композиционного состава тела, эхографическая диагностика морфологии яичников с подсчетом числа антральных фолликулов в объеме, молекулярно-генетическое тестирование включало 45 полиморфных локусов. Результаты исследования получены с применением достаточно большого спектра методов статистического анализа, что свидетельствует об их достоверности. Работу отличает высокое качество изложения и оформление материала. Выводы и практические рекомендации четко аргументированы, соответствуют поставленным цели и задачам. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов, положений, выносимых на защиту не вызывает сомнений.

Практическая значимость. Исследовательская работа Найдукowej А.А. вносит новый подход к проблемам диагностики и негормональной терапии СПЯ. На основании полученных результатов усовершенствован алгоритм обследования пациенток с СПЯ, в частности уточнен вклад андростендиона в диагностику биохимической гиперандрогении как основополагающего критерия синдрома, определена значимость исследования уровня АМГ, разработаны его пороговые уровни в возрастном аспекте, продемонстрирована значимость подсчета числа антральных фолликулов в объеме яичника, персонализирован подход к назначению метформина.

По результатам исследования опубликовано 18 научных работ, включая 11 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Автореферат содержит все основные разделы в соответствии с требованиями ГОСТ и полностью отражает основные положения диссертационной работы. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертация Найдукowej А.А. «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Кубанского государственного
медицинского университета»
Минздрава России,
д.м.н., профессор

Карахалис Людмила Юрьевна

«23» IX 2021 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Карахалис Л.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор философских наук,
профессор



Ковелина Татьяна Афанасьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д.4. Тел.: 8 (800) 444-19-20, e-mail.ru: corpus@ksma.ru, сайт <https://www.ksma.ru>