

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Шутовой Александры Сергеевны «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология

Актуальность

Пролактиномы - наиболее распространенные, доброкачественные опухоли гипофиза, развивающиеся из лактотрофов, основными проявлениями которых являются гиперпролактинемия и масс-эффект аденомы. Основным методом лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза - медикаментозная терапия агонистами дофамина, которая в большинстве случаев позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и уменьшения размеров аденомы. Однако значительная часть пациентов - около 20% - неудовлетворительно реагирует даже на высокие дозы агонистов дофамина, что обусловлено резистентностью к терапии.

Резистентность определяется как отсутствие достижения нормопролактинемии и/или отсутствие уменьшения размеров пролактиномы на 50 и более процентов, при условии применения каберголина в дозе не менее 3 мг в неделю в течение шести месяцев. Нередко мы наблюдаем пациентов, длительное время получавших терапию агонистами дофамина, перенесших нейрохирургическое вмешательство и лучевую терапию, однако не достигших нивелирования проявлений заболевания. Способы лечения не достаточно разработаны и решение этой медицинской проблемы обуславливает актуальность проведенного исследования.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Выполненная работа без сомнения обладает научной новизной, в ней отражена комплексная оценка особенностей пациентов с пролактиномами, как чувствительных, так и резистентных к терапии агонистам дофамина.

Впервые в рамках одного исследования изучены и проанализированы клинические, молекулярно-генетические и фармакодинамические параметры, присущие пациентам с резистентностью к терапии. В рамках работы исследованы детерминанты чувствительности и резистентности к медикаментозной терапии, проведен анализ клеточной гетерогенности пролактин-секретирующих аденом гипофиза и генетических изменений, характерных для резистентных пролактином.

Выявленные генетические, клеточные и фармакодинамические изменения, характерные для резистентных пролактином, позволяют приблизиться к пониманию общих патогенетических принципов резистентности и способствуют решению проблемы нечувствительности пациентов с пролактиномами к терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Шутовой А.С. является законченным научным исследованием. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении исследования. Обоснованность полученных результатов подтверждена использованием достаточного клинического материала и современных клинических, и инструментальных методов исследования. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена изучением сопоставимыми по объему когортами пациентов. Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с применением современных достижений в области эндокринологии, обработкой материала с использованием оптимальных методов статистического анализа. Полученные результаты

полноценно представлены и хорошо иллюстрированы в таблицах и рисунках. Результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют специальности «эндокринология».

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, построена по классическому образцу, изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материалов и методов различных этапов исследования, описания собственных результатов, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 170 библиографических источников (из них 18 отечественных и 152 зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами и 22 рисунками. Обзор литературы в достаточной степени освещает современный взгляд на проблему, его разделы соответствуют теме диссертации. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности – 3.1.19 – эндокринология. В главе «Материалы и методы» детально описаны группы пациентов, принимавших участие в исследовании, а также подробно изложены использованные методы исследования, в том числе методы статистического анализа, подтверждающие достоверность исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и отвечают задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 10 - в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 6 тезисов в сборниках российских конференций, 4 зарубежных тезиса. Автореферат содержит основные материалы

диссертации, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата соответствует материалам диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

– в работе показано, что агрессивный фенотип пролактином детерминирован генетическими и клеточными особенностями аденом – а какое влияние оказывает микроокружение новообразования гипофиза?

– проводился ли ранее анализ фармакодинамических особенностей пролактин-секретирующих аденом гипофиза? Если да, как Ваши результаты соотносятся с данными других исследований?

Заключение

Таким образом, диссертация Шутовой А.С. «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» - законченная научно-квалификационная работа, в которой решается актуальная научная проблема выявления факторов резистентности к терапии агонистами дофамина – изучение механизмов развития резистентности к агонистам дофамина и совершенствования алгоритмов ведения пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Шутовой Александры Сергеевны «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21

апреля 2016 г. № 335 и последующими), а сам автор Шутова Александра Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России



Демидова Т.Ю.

Подпись доктора медицинских наук
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
России, кандидат медицинских наук



20.03.2024

Демидовой Т.Ю., заверяю
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава



Демина О.М.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России).

Адрес: Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Телефон: +7 (495) 434-84-64 E-mail: rsmu@rsmu.ru Web-сайт: <https://rsmu.ru/>