

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук, заведующего 8-м нейрохирургическим отделением (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.

Бурденко» Минздрава России

Калинина Павла Львовича

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

В соответствии с классификацией нейроэндокринных опухолей гипофиза ВОЗ 2017 года выделяют 7 типов гормонально-активных аденом гипофиза, однако наиболее часто встречающиеся из них - пролактиномы. Примечательно, что только в отношении этих аденом гипофиза методом выбора в лечении является медикаментозная терапия агонистами дофамина. К сожалению, применение патогенетически обоснованного лечения агонистами дофамина у значительной части пациентов ограничено в связи с резистентностью к терапии. В соответствии с действующими в настоящее время клиническими рекомендациями принятие решения о чувствительности или резистентности возможно только после 6 месяцев терапии агонистами дофамина в дозе не менее 3 мг в неделю. При этом, особенности клинической картины зачастую обуславливают более продолжительный период достижения необходимой дозы препарата. Следствием длительной неэффективной терапии является прогрессия осложнений гиперпролактинемии, а также негативные топографо-анатомические изменения пролактин-секретирующих аденом гипофиза. Достижение целей лечения пролактином требует оптимизации алгоритмов диагностических мероприятий, терапевтических и хирургических подходов с целью предотвращения осложнений. Выявить факторы риска резистентности к терапии, выработать оптимальную диагностическую и лечебную тактику у пациентов с пролактиномами - научная проблема, значение которой для конкретного пациента и медицинской науки в целом трудно переоценить.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Новизна исследования и полученных результатов определяется междисциплинарным подходом автора. Объединение в рамках представленного диссертационного исследования фармакодинамических, генетических и клинко-опосредованных методов исследования характеристик пролактин-секретирующих аденом гипофиза позволили определить особенности, присущих резистентности к терапии и сформировать наиболее оптимальную тактику лечения, учитывающую индивидуальные характеристики пациента.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, решенные при выполнении работы. Обоснованность выносимых положений и выводов обусловлена достаточными и сбалансированными выборками, а также использованием оптимальных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Достоверность работы обеспечена корректной обработкой данных с использованием актуальных методов математического анализа с учетом правил медицинской статистики. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из полученных результатов, являются обоснованными, достоверными и 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, 10 из них - 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 Вашей работе продемонстрирована клеточная гетерогенность резистентных пролактином. К каким изменениям в тактике лечения это может привести? Каким образом возможно имплементировать это в реальную клиническую практику?

– известно, что перспективным методом таргетного лечения пролиферативных заболеваний является CAR-T терапия. Какие точки приложения этого метода имеются в случае агрессивных резистентных аденом гипофиза?

Заключение

Диссертация Шутовой А.С. «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» представляет собой законченный научно-квалификационный труд, в котором решается научная задача по изучению особенностей пролактин-секретирующих аденом гипофиза и формированию оптимального алгоритма ведения пациентов с фокусом на группе пациентов с резистентностью к терапии агонистами дофамина.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Шутовой Александры Сергеевны «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» в полной мере 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 и дополнениями Постановления Правительства Российской Федерации), а сам автор Шутова

Александра Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология.

Профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук,
заведующий 8-м нейрохирургическим отделением
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Калинин Павел Львович

Подпись доктора медицинских наук Калинина П.Л. заверяю:

Ученый секретарь

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



Данилов Глеб Валерьевич

18.03.2024

Контактная информация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России)

Адрес: 125047, г.Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Телефон: 8 (499) 972-86-68

Email: info@nsi.ru

Web-site: <https://www.nsi.ru/>