

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Проректор ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор  
Крихели Н.И.  
2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Шутовой Александры Сергеевны на тему: «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 темы выполненной работы**

Пролактин-секретирующие аденомы являются самыми частыми среди всех нейроэндокринных опухолей гипофиза, на их долю приходится около 40%, а их распространенность составляет 50 случаев на 100 000 населения.

Клинические проявления пролактином ассоциированы с гормональной гиперпродукцией, являющейся одной из основных причин бесплодия как у женщин, так и у мужчин. Кроме того, увеличение размеров аденомы гипофиза, ее экстраселлярное распространение обуславливают развитие гипопитуитаризма, синдрома внутричерепной гипертензии. Каждый из этих факторов вносит вклад в возникновение необратимых, зачастую жизнеугрожающих изменений, в связи с чем важна разработка алгоритма своевременной диагностики и персонализированного лечения.

Препаратами выбора при лечении гиперпролактинемии являются агонисты дофаминовых рецепторов, наиболее эффективным и безопасным из которых считается каберголин. Результатом является снижение уровня пролактина в сыворотке крови, восстановление репродуктивной функции и уменьшение размеров аденомы гипофиза. Тем не менее в 15-20% случаев не достигается должного эффекта, несмотря на

прогрессирующее повышение дозы каберголина, что связано с резистентностью к терапии. Подходы к ведению когорты пациентов, резистентных к медикаментозному лечению, в настоящее время разработаны недостаточно, а патогенез резистентности не установлен. Таким образом, причины нечувствительности пациентов к лечению, так же как и способы ее преодоления – актуальная научная проблема.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

По данным проведенного исследования выявлены характерные клинико-лабораторные характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза, резистентных к терапии: более молодой возраст манифестации, признаки «агрессивности» роста, преобладание в структуре проявлений заболевания нарушений работы репродуктивной системы и ухудшения зрения. У пациентов с резистентностью к терапии исходный уровень пролактина одинаково высок как при микро, так и при макроаденомах. Выраженность гиперпролактинемии положительно коррелирует со степенью инвазии аденомы, что характерно для пациентов, резистентных к лечению агонистами дофамина. Также отмечены морфологические и топографо-анатомические особенности, присущие пациентам с резистентностью: выражено инвазивный характер роста с преобладанием максимальной, IV степени инвазии, в соответствии с классификацией KNOSP, преимущественно супра- и параселлярный характер роста. На основании анализа фармакодинамических характеристик пациентов в ходе двухэтапной пробы выявлено 4 паттерна, присущих пациентам с резистентностью к терапии. Обнаружение любого из них свидетельствует о наличии у пациента резистентности. Каждый из паттернов диктует необходимость применения определенного алгоритма персонализированной терапии

С практической точки зрения весьма актуально выделение «группы риска» пациентов по наличию резистентности к медикаментозной терапии в общей выборке пациентов. Выделение потенциально резистентных пациентов позволит избежать необходимости проведения фармакодинамической пробы всем пациентам с пролактиномами, что существенно снизит экономические затраты в сфере здравоохранения в целом и улучшит качество жизни конкретных пациентов.

Полученные данные явились основой формирования алгоритма персонализированного ведения пациентов с пролактин-секретирующими аденомами.

## **Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки**

В ходе представленной диссертационной работы выявлены соматические мутации, характерные для пролактин-секретирующих аденом, резистентных к терапии, причем отмечена противоположная экспрессия определенных генов в образцах чувствительных и резистентных пролактин-секретирующих аденом гипофиза. Научная гипотеза настоящего исследования построена на фундаменте работ российских и зарубежных коллег, выявивших генетические изменения резистентных пролактином при проведении исследований геномного уровня.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Проведенное исследование определяет вектор дальнейших научных разработок - изучение протеомных характеристик, а также клеточного и иммунного микроокружения резистентных пролактином, исследование которых обеспечит раннюю диагностику и создание методов таргетного лечения. С учетом научной и практической значимости данная диссертационная работа послужит основой для дальнейших научных исследований в области эндокринологии на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также других научно-исследовательских организациях. Результаты, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе и других учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с пролактиномами. Помимо этого, основные положения диссертации можно рекомендовать для включения в педагогический процесс для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «эндокринология».

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и нормативным требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Шутовой А.С. ««Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.19 – эндокринология, является завершённой

научно-квалификационной работой, в которой решается научная задача по пониманию патогенетических механизмов развития резистентности к агонистам дофамина у пациентов с пролактиномами, предложен алгоритм диагностики и персонализированного ведения таких пациентов. Диссертация соответствует критериям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней» в ред. от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, а ее автор, Шутова Александра Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – эндокринология. Отзыв обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Протокол № 04/24 от « 25 »марта 2024 г.)

Профессор кафедры эндокринологии и  
диабетологии ФГБОУ ВО «Российский  
университет медицины» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Согласна на обработку моих  
персональных данных

Бирюкова Елена Валерьевна

Подпись доктора медицинских наук Бирюковой Е.В. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Российский  
университет медицины» Минздрава России  
доктор медицинских наук



Васюк Юрий Александрович

«29» марта 2024 г.

**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России)

Адрес: 127006, субъект Российской Федерации, г. Москва, вн.тер.г..муниципальный округ Тверской, ул. Долгоруковская, д.4

Телефон: +7(495) 627-24-00.

E-mail: [info@rosminzdrav.ru](mailto:info@rosminzdrav.ru)

Web-сайт: <http://www.msmsu.ru>