

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 18.04.2024 г. № 243

**О присуждении Шутовой Александре Сергеевне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 18.01.2024 г. (протокол № 238/2) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрандзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Шутова Александра Сергеевна, 1995 года рождения, в 2019 году окончила научный факультет «Международная школа Медицина будущего» Сеченовского Университета по специальности Лечебное дело. С 2019 по 2021 год проходила обучение в клинической ординатуре, с 2021 года по настоящее время обучается в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

С 2022 года работает дежурным врачом-эндокринологом общеклинического отделения, специалистом координационного совета ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии», с 2023 года - научным сотрудником лаборатории геномной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Дзеранова Лариса Константиновна, доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

- Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

- Калинин Павел Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук, заведующий 8-м нейрохирургическим отделением (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

В рамках дискуссии в отзыве Демидовой Т.Ю. были обсуждены следующие вопросы:

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

Микроокружение играет ключевую роль в определении фенотипа и вектора развития как пролактин-секретирующих аденом гипофиза, так и других новообразований различной локализации. Это неоднократно показано на примере злокачественных опухолей, при которых оценка клеточного и генетического состава микроокружения является фактором, определяющим тактику лечения. В нашем исследовании также подтверждено влияние микроокружения на резистентность и агрессивность аденомы

гипофиза: обнаружена повышенная экспрессия генных сигнатур, определяющих фенотипическую реализацию признаков, обуславливающих гипоксию, склонность к инвазии, эпителиально-мезенхимальный переход – признаки, ассоциированные с неблагоприятным фенотипом опухоли.

**Ведущая организация** - ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

В положительном отзыве, подписанным доктором медицинских наук, доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии и диабетологии Бирюковой Еленой Валерьевной, указано, что диссертационная работа Шутовой Александры Сергеевны на тему: «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является законченной 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. Впервые в России выявлены соматические мутации, характерные для пролактин-секретирующих аденом, резистентных к терапии, проанализированы фармакодинамические характеристики пациентов, построена классификационная модель прогнозирования риска резистентности. Подчеркивается, что данное исследование имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

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 диссертации могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении.

Шутова Александра Сергеевна имеет 19 научных публикаций, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 10.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 8,5 печатных листов, наиболее значимыми работами являются:

1. Современные представления о генетических и иммуногистохимических особенностях пролактин-секретирующих аденом гипофиза / Шутова А.С., Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Кутин М.А., Пигарова Е.А. // Проблемы эндокринологии – 2023 - № 3 - С. 44-50.
2. Преодоление резистентности пролактином к медикаментозной терапии: от перспектив к реальной клинической практике / Шутова А.С., Пигарова Е. А., Л. И. Лепешкина, Л.И. Астафьева, В. А. Иоутси, М. Ю. Дроков, С. Ю. Воротникова, Л. К. Дзеранова // Проблемы эндокринологии – 2023 - № 6 – С. 63-69.
3. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения / Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Евлоева М.И. // Ожирение и метаболизм – 2023 - № 3 – С.251-258.
4. Коррекция эндокринных осложнений онкоиммунотерапии / Пигарова Е.А., Шутова А.С., Дзеранова Л.К. // Ожирение и метаболизм – 2022 - № 4 - С. 418-430.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Анциферова М.Б., доктора медицинских наук, профессора, Президента

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения города Москвы», главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии;

2. Романцовой Т.И., доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

3. Иловайской И.А., доктора медицинских наук, профессора, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского;

4. Халимова Ю.Ш., доктора медицинских наук, проректора по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заслуженного врача Российской Федерации;

5. Суплотовой Л.А., доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный Медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, главного внештатного эндокринолога Тюменской области;

6. Вагаповой Г.Р., доктора медицинских наук, заведующей кафедрой эндокринологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Шутовой Александры Сергеевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с аденомами гипофиза. Выбор ведущей

организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Демидовой Татьяны Юльевны являются следующие:

1. Демидова, Т. Ю. Влияние физической активности на пролактин и гормоны щитовидной железы // Академия медицины и спорта. 2021. Т. 2, № 3. С. 25-29
2. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Клинико-генетические особенности мужчин с и гипогонадизмом // В книге: Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. 2023. С. 89.
3. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Ушанова Ф.О., Скуридина Д.В., Ладыгина Д.О., Титова В.В., Кишкович Ю.С. Сборник клинических случаев в практике эндокринолога // 2021
4. Демидова Т.Ю., Алиметова З.Р., Белая Ж.Е., Бельцевич Д.Г., Валеева Ф.В., Ванушко В.Э., Воротникова С.Ю., Газизова Г.Р., Галстян Г.Р. и др. Тактика врача-эндокринолога // Сер. Тактика врача. Москва, 2021.
5. Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е., Прохорова Я.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций // Focus Эндокринология. 2021. Т. 2. № 4. С. 8-14.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Калинина Павла Львовича являются следующие:

1. Калинин П.Л., Астафьева Л.И., Сиднева Ю.Г. Частота восстановления гонадотропной функции гипофиза у мужчин и женщин с макропролактиномой на фоне терапии каберголином // В книге: Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 7-8.

2. Калинин П.Л., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Исмаилов Д.Б. Показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017. Т. 81. № 5. С. 117-124.
3. Калинин П.Л., Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Чернов И.В., Исмаилов Д.Б., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Шарипов О.И., Андреев Д.Н., Фомочкина Л.А. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамина // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017. Т. 81. № 6. С. 32-39
4. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Исмаилов Д.Б., Чернов И.В., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Развитие назальной ликвореи у молодой женщины с гигантской пролактиномой через 6,5 лет терапии каберголином // Эндокринная хирургия. 2017. Т. 11. № 4. С. 201-208.
5. Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Рыжова М.В. Агрессивные аденомы гипофиза (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Опухоли головы и шеи. 2017. Т. 7. № 4. С. 74-80.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Синдром гиперпролактинемии в клинической практике: на стыке специальностей / Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Килейников Д.В., Звенигородская Л.А. - Лечение и профилактика. 2021 - Т. 11. № 4. С. 74-80.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Беляя, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-47. – DOI 10.14341/osteol2930.
3. Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом / Л. В. Егшатын // Медицинский совет. –

2022. – Т. 16, № 10. – С. 132-139. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139.

4. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом / Л. В. Егштян // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 6. – С. 100-106. – DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106.

5. От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций / Л. В. Егштян, А. А. Возняк, М. И. Евлоева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 25. – С. 56-60. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-56-60.

6. Егштян, Л. В. Новый кальцимиметик эвокальцет для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек с небольшим влиянием на желудочно-кишечный тракт и изоформы цитохрома р450 in vivo и in vitro / Л. В. Егштян // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 27-33. – DOI 10.14341/osteo12309.

7. Hypertension and renin-angiotensin system blockers are not associated with expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the kidney / X. Jiang, J. M. Eales, D. Scannali [et al.] // . – 2020. – Vol. 41, No. 48. – P. 4580-4588. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa794.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании исследований, выполненных соискателем:

**разработана** научная концепция, раскрывающая транскриптомные и молекулярно-генетические особенности пролактин-секретирующих аденом гипофиза, резистентных и чувствительных к терапии агонистами дофамина;

**предложен** новый подход к персонализированной терапии агонистами дофамина, основанный на фармакодинамических показателях;

**доказано** наличие генетических особенностей пациентов с пролактиномами, резистентных к терапии, определяющих неблагоприятный



вектор развития опухоли.

**Теоретическая значимость** исследования обоснована тем, что:

впервые в Российской Федерации **изучены** транскриптомные характеристики пролактин-секретирующих аденом гипофиза,

применительно к проблематике диссертации **результативно использован** метод секвенирования единичных клеток,

**доказана** взаимосвязь генетических особенностей пролактином с резистентностью к терапии агонистами дофамина,

**раскрыты** фармакодинамические основы нечувствительности к терапии агонистами дофамина, выявлено 4 патологических паттерна, определяющих дифференцированный подход к тактике ведения пациентов,

**создана** стратификационная модель выделения группы риска по наличию резистентности к терапии среди общей выборки пациентов с пролактиномами.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

**разработан** алгоритм персонализированного ведения пациентов с пролактин-секретирующими аденомами,

**определены** фармакодинамические критерии диагностики резистентности к терапии у пациентов с пролактин-секретирующими аденомами,

**представлены** клинико-лабораторные, генетические и морфологические факторы, позволяющие выделить группу риска пациентов по наличию резистентности к терапии.

Диссертационная работа Шутовой А. С. значительно расширяет современные представления об особенностях пролактин-секретирующих аденом гипофиза и может служить основой для дальнейших фундаментальных и прикладных работ по указанной тематике, как на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и других научно-исследовательских организаций.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что

обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточным объемом репрезентативной выборки, полнотой и актуальностью клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также использованием оптимальных методов статистической обработки данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в планировании дизайна исследования и проведении всех его этапов, включая: анализ литературных данных, формирование выборки пациентов, ведение пациентов, сбор биологического материала для исследования, обработку полученных данных, анализ и интерпретацию результатов исследования. Соискателем осуществлялись систематизация и изложение результатов в виде публикаций, научных устных и постерных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

Диссертация Шутовой Александры Сергеевны на тему «Транскриптомные, молекулярно-генетические и фармакодинамические характеристики пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная научная проблема выявления факторов резистентности к терапии агонистами дофамина, совершенствуется алгоритм ведения пациентов с пролактин-

секретирующими аденомами гипофиза. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 18 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Шутовой Александре Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
член-корр. РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Мокрышева Наталья Георгиевна

Мазурина Наталья Валентиновна

«19» апреля 2024 г.