

**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 27.10.2022 г. № 215

**О присуждении Воротниковой Светлане Юрьевне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Кисспептин в регуляции гонадотропной функции у пациенток с аденомами гипофиза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) принята к защите 30.06.2022 г. (протокол № 211/1) 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 Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Воротникова Светлана Юрьевна, 1986 года рождения, в 2011 году с отличием окончила Медицинский факультет государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский Университет дружбы народов» по специальности «Лечебное дело», диплом ОК №00104.

С 2011 по 2013 год проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Эндокринология» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. С 2013 по 2019 год обучалась в аспирантуре по

направлению подготовки «Клиническая медицина» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

С 2019 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности врача-эндокринолога ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

**Научные руководители:** Дзеранова Лариса Константиновна, доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Станоевич Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, врач акушер-гинеколог отдела хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук научно-образовательного центра ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

- Зайдиева Янсият Зайдилаевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения охраны репродуктивного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Зайдиевой Я.З. были обсуждены следующие вопросы:

1. Почему для оценки гипоталамического уровня регуляции гонадотропной функции у пациенток выбраны кисспептин и нейрокинин В?

Наборы для определения кисспептина и нейрокинина В являются наиболее разработанными в отношении лабораторной диагностики



гипоталамического уровня регуляции репродуктивной функции. Учитывая имеющиеся литературные данные о взаимовлиянии вышеуказанных нейропептидов и адренокортикотропного гормона, кортизола, соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 в физиологических условиях, крайне важным являлось их изучение при избыточной гормональной секреции у пациенток с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга.

2. С чем Вы связываете различия в реализации механизма угнетения менструальной функции у пациенток с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией?

Различный механизм угнетения менструальной функции, вероятно, обусловлен особенностями и течением нейроэндокринных заболеваний. При акромегалии медленное развитие яркой клинической картины и осложнений способствует более длительному сохранению способности к зачатию путем ингибирования гипоталамических центров регуляции репродукции. При болезни Иценко-Кушинга блокирование оси гипоталамус-гипофиз-яичники происходит быстрее на гипофизарном уровне с целью предотвращения возникновения беременности в метаболически негативных условиях гиперкортизолемии.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Демидовой Татьяной Юльевной, указано, что диссертация Воротниковой Светланы Юрьевны на тему: «Кисспептин в регуляции гонадотропной функции у пациенток с аденомами гипофиза», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной



задачи установления особенностей гипоталамической регуляции менструальной функции у пациенток с аденомами гипофиза и взаимосвязи с активностью основного заболевания. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для репродуктивной эндокринологии, акушерства и гинекологии.

Соискатель имеет 23 печатных работы по теме диссертации, в том числе 9 статей по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертации. Работы посвящены проблеме регуляции менструального цикла при гормонально-активных аденомах гипофиза, репродуктивной функции пациенток с акромегалией, болезнью Иценко-Кушинга, пролактиномами, особенностям рецептивности эндометрия при акромегалии и отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций 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 7,9 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Воротникова С.Ю., Станоевич И.В., Дзеранова Л.К., Луценко А.С. Влияние соматотропного гормона (гормона роста) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на регуляцию женской репродуктивной системы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 45-51. DOI 10.17116/rosakush201818245-51.
2. Воротникова С.Ю., Дзеранова Л., Станоевич И.В., Пигарова Е.А., Андреева Е.Н., Никанкина Л.В., Масенко В.П. Особенности гормональной регуляции менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 59-64. DOI.org/10.14341/omet10049.



3. Мельниченко Г.А., Станоевич И.В., Селиванова Л.С., Воротникова С.Ю., Ткачук А.В., Луценко А.С. Рецептивность эндометрия при акромегалии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 12-18. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-12-18.
4. Станоевич И.В., Воротникова С.Ю., Селиванова Л.С., Тарасова А.В., Иващенко О.В., Тарбаева Н.В. Аденомиоз при акромегалии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 116-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-116-123.
5. Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Мельниченко Г.А. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 5. – С. 291-298. DOI 10.14341/probl2017635291-298.
6. Vorotnikova S., Pigarova E., Dzeranova L., Malysheva N., Nikankina L. Kisspeptin and neurokinin B in regulation of menstrual function in patients with Cushing disease before and after transsphenoidal surgery // ENEA abstract book. – 2018. – P.0208.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
2. Киселевой Татьяны Петровны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России;
3. Зазерской Ирины Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
4. Халимова Юрия Шавкатовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего 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;

5. Густоваровой Татьяны Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Воротниковой Светланы Юрьевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии и акушерства и гинекологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонально-активными опухолями 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 Астафьевой Людмилы Игоревны являются следующие:

1. Калинин П.Л., Кутин М.А., Лубнин А.Ю., Астафьева Л.И., Ахвледиани К.Н., Иванов В.В., Агрба С.Б., Шарипов О.И., Фомичев Д.В., Чернов И.В. Хирургические подходы к лечению аденом гипофиза у беременных женщин (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – № 2. – С. 110-118.
2. Абдали А., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Сиднева Ю.Г., Абдилатипов А.А., Калинин П.Л. Современные аспекты хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85. – № 4. – С. 111-117.
3. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Чернов И.В., Калинин П.Л. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84. – № 2. – С. 110-120.
4. Астафьева Л.И., Чернов И.В., Чехонин И.В., Шульц Е.И., Пронин И.Н.,



Калинин П.Л. Аденомы гипофиза: современные принципы диагностики и лечения // Нейрохирургия. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 94-111.

5. Абдали А., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Чмутин Г.Е., Бадцах З.А., Гул Ш.Ш., Симфукве К. Современные принципы диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 67-79.

6. Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Ибрагим Самех Р.А., Асанте Э., Кутин М.А., Чмутин Е.Г. Методы лечения акромегалии (хирургический, лучевой, медикаментозный) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 7. – С. 51-57.

7. Астафьева Л.И., Локшин В.Н., Сиднева Ю.Г., Карибаева Ш.К. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. обзор современных данных литературы // Репродуктивная медицина. – 2019. – № 2 (39). – С. 63-69.

8. Анциферов М.Б., Астафьева Л.И. Акромегалия и коморбидность: диагностика и лечение // Фарматека. – 2018. – № 4 (357). – С. 23-27.

9. Astaf'eva L.I., Sidneva Y.G., Kadashev B.A., Kalinin P.L., Melnichenko G.A., Agadzhanian S.A. Restoration of fertility in a woman with giant prolactinoma in response to cabergoline treatment // Endocrinology Diabetes and Metabolism Case Reports. 2019. Т. 2019. № 1. С. 19-0023.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Зайдиевой Янсият Зайдилаевны являются следующие:

1. Зайдиева Я.З., Иловайская И.А., Чечнева М.А., Горенкова О.С., Кручинина Е.В., Глазкова А.В., Кривошеева Ю.Г. Коррекция нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с различными формами гиперпролактинемии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 37-42.

2. Зайдиева Я.З., Горенкова О.С., Кручинина Е.В. Разбор клинических случаев лечения женщин, больных различными типами гиперпролактинемии // Медицинский совет. – 2016. – № 5. – С. 136-141.

3. Зайдиева Я.З. Влияние прогестерона, прогестинов и менопаузальной



гормональной терапии на эндометрий в пери- и постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 57-62.

4. Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Серебренникова К.Г. Эндокринопатии и кардиопатии у больных с синдромом Тернера // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 14-20.

5. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Кручинина Е.В. Репродуктивные исходы у женщин с различными типами гиперпролактинемии // Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов V Всероссийской онлайн-конференции с международным участием. Москва, 2020. – С. 23-24.

6. Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Глазкова А.В., Полякова Е.Ю., Зайдиева Я.З., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона, эстрадиола и витамина D в мононуклеарных клетках периферической крови пациенток с хирургической менопаузой // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 61-64.

7. Зайдиева Я.З., Казанцева В.Д. Синдром поликистозных яичников у женщин среднего возраста: заболевания, ассоциированные с ним // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 1. – С. 45-51.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е., Прохорова Я.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г. // FOCUS Эндокринология. – 2021. – Т. 2. – № 4. – С. 8–14.

2. Демидова Т.Ю., Балутина О.В., Грицкевич Е.Ю. Новости клинических рекомендаций по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин // Терапия. – 2018. – № 5 (23). – С. 54-60.

3. Анциферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., Ионова О.А., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 1. – С. 20-30.

4. Гольдшмид А.Е., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Клинический случай



применения аналога соматостатина продленного действия пациентом с акромегалией, не достигшим клинико-лабораторной ремиссии после телегамматерапии // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 4. – С. 134-137.

5. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Consilium Medicum. 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 59-62.

6. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и пременопаузального периода: современные алгоритмы обследования и лечения // Актуальные вопросы женского здоровья. – 2022. – № 1. – С. 8-13.

7. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 11-2. – С. 105-109.

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

**разработана** на основе совокупной оценки гипоталамических нейропептидов и гонадотропинов научная концепция, позволившая выявить новые патогенетические механизмы развития менструальных нарушений у пациенток с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга,

**доказана** зависимость угнетения кисспептина от степени повышения уровней соматотропного гормона и ИРФ-1 при акромегалии – ключевых факторов, характеризующих активность нейроэндокринного заболевания,

**определены** особенности рецептивности эндометрия у пациенток с акромегалией,

**предложен** новый подход к лабораторной оценке гонадотропной функции у женщин в репродуктивном возрасте при отсутствии регулярного менструального цикла после оперативного лечения гормонально-активных аденом гипофиза.

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

впервые в мировой практике **исследованы** нейропептиды (кисспептин и нейрокинин В) у пациенток с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга репродуктивного возраста,

**раскрыта взаимосвязь** между уровнем кисспептина у женщин с акромегалией и активностью основного заболевания, а также между уровнем кисспептина и гиперкортизолемией при болезни Иценко-Кушинга,

**изложены** патогенетические основы восстановления менструаций на фоне тамоксифена у пациенток с резистентными пролактиномами, получающими терапию максимально допустимыми дозами каберголина и селективным модулятором эстрогеновых рецепторов,

**впервые** в мире изучены особенности рецептивности эндометрия у пациенток с акромегалией, **показано**, что секреторный эндометрий пациенток репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без патологии матки характеризуется снижением экспрессии LIF в стромальных клетках при отсутствии изменений экспрессии ER и PR в эпителии и строме.

Диссертационная работа Воротниковой С.Ю. значительно расширяет современные представления о механизмах регуляции менструального цикла при аденомах гипофиза и может служить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

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

**определены перспективы** практического использования кисспептина в качестве субстанции для коррекции репродуктивных нарушений у пациенток с акромегалией,

**разработаны и внедрены** оптимальные сроки оценки гонадотропной функции у пациенток репродуктивного возраста с гормонально-активными аденомами гипофиза при отсутствии регулярного менструального цикла,

**представлены** особенности рецептивности эндометрия пациенток с акромегалией, которые могут обосновывать отнесение таких пациенток к группе высокого риска невынашивания беременности.



**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточным числом наблюдений, включенных в работу, применением современных методов диагностики и статистической обработки медицинских данных.

#### **Личный вклад соискателя**

состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах, включая: анализ литературы по теме диссертации; разработку дизайна исследования, формирование выборки пациентов, сбор и оценку клинического материала; выполнение диагностических и клинических процедур. Соискателем осуществлялись анализ данных, включивший суммарно более 100 женщин; статистическая обработка; систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнены апробация результатов исследования, подготовка и презентация докладов на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

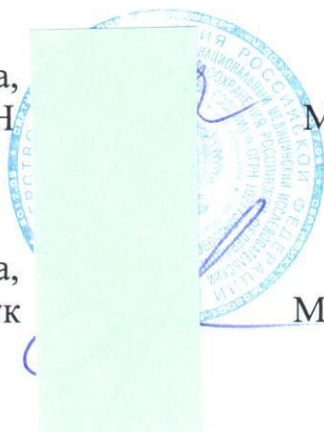
В диссертации Воротниковой Светланы Юрьевны на тему: «Кисспептин в регуляции гонадотропной функции у пациенток с аденомами гипофиза» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 г. № 1690.)

Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению особенностей регуляции менструальной функции у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза и имеющей существенное значение для развития эндокринологии и гинекологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 октября 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии и акушерства и гинекологии присудить Воротниковой Светлане Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 26 докторов наук (23 по специальности 3.1.19. Эндокринология и 3 по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология), участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за - 23, против - 1, недействительных бюллетеней - 2.

Зам. председателя  
диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН



Мокрышева Наталья Георгиевна

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«27» октября 2022 г.