

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Волковой Натальи Ивановны на диссертационную работу Матюшенко Марии Владимировны на тему «Нарушения метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперандрогенией» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

### Актуальность темы исследования

Синдром гиперандрогении занимает центральное место среди гормональных расстройств, приводящих к нарушению репродуктивной функции женщин. Диагностика синдрома гиперандрогении является непростой и важной задачей для эндокринологов. Низкая специфичность иммуноферментных методов приводит к большому количеству ложноположительных результатов и требует проведение функциональных тестов, привлечения врачей смежных специальностей. Однако, даже при строгом соблюдении клинических рекомендаций эндокринолог нередко сталкивается с противоречивыми результатами, не позволяющими поставить правильный диагноз.

Определение стероидов в суточной моче методом газовой-хромато-масс-спектрометрии дает возможность количественно определять андрогены, глюкокортикоиды, минералокортикоиды и их предшественники и метаболиты, идентифицировать стероидные соединения, выявлять нарушения активности ферментов стероидогенеза, что несомненно, открывает новые возможности в диагностике заболеваний, протекающих с синдромом гиперандрогении.

## **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В результате исследования спектра кортикостероидов методом газовой-хромато-масс-спектрометрии были получены данные, которые расширили представление о метаболизме стероидных гормонов у женщин с синдромом гиперандрогении и с экзогенно-конституциональным ожирением.

Были показаны различия в метаболизме андрогенов, глюкокортикоидов и прегненов у женщин с разными формами синдрома поликистозных яичников. У больных неклассической формой синдрома поликистозных яичников получены данные, указывающие на повышение андрогенной и глюкокортикоидной функции коры надпочечников и нарушения метаболизма прегненов, в сравнении с больными классическим синдромом поликистозных яичников. Также, у женщин с неклассической формой синдрома поликистозных яичников выявлены стероиды, образующиеся при нарушениях метаболизма андрогенов и их предшественников и неопределяемые у здоровых лиц. У больных классической формой синдрома поликистозных яичников выявлены лабораторные признаки снижения активности фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа, ответственного за образование глюкокортикоидов с высокой активностью, что отражается на состоянии углеводного обмена. У женщин с классическим синдромом поликистозных яичников частота встречаемости нарушения толерантности к глюкозе была ниже, чем у женщин с неклассическим синдромом поликистозных яичников.

Одним из важных результатов исследования стала разработка диагностических критериев неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы. У обследованных женщин с этим заболеванием выявлены повышенная экскреция 11-охо-прегнантриола, снижение отношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к 11-охо-прегнантриолу, наличие 5-ene-прегненов и 21-

дезокситетрагидрокортизола их высокая чувствительность и специфичность для диагностики подтверждена ROC-анализом.

У всех женщин с синдромом гиперандрогении получены признаки повышения активности фермента 5- $\alpha$  редуктазы разной степени, что доказано увеличением соотношений экскреции с мочой 5 $\alpha$ -метаболитов к 5 $\beta$ -метаболитам глюкокортикоидов и андрогенов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, репрезентативны и обоснованы. Дизайн исследования соответствовал поставленным целям и задачам исследования. Были подробно описаны и строго соблюдены правила всех этапов проводимых лабораторных исследований. Обследование женщин с синдромом гиперандрогении соответствовало отечественным и зарубежным рекомендациям. В работе проведен анализ и сопоставление данных, полученных традиционными тестами и методом газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с разными формами гиперандрогении. Выбранные современные методы статистического анализа данных соответствовали реализации главной цели исследования.

#### **Значимость результатов работы для науки и практики, рекомендации по использованию результатов и выводов работы.**

Актуальность и значимость исследования определяется сложностью дифференциальной диагностики различных по патогенезу заболеваний, протекающих с синдромом гиперандрогении.

Использование в работе метода газовой-хромато-масс-спектрометрии для определения стероидов в суточной моче позволило оценить особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин с синдромом гиперандрогении, что способствовало выявлению источника избыточной выработки андрогенов и пониманию патогенеза заболевания.



Значимость результатов исследования состоит в изучении новых аспектов синтеза и метаболизма стероидных гормонов, изменения активности ферментов, участвующих в стероидогенезе при разных формах гиперандрогении и ожирении. Полученные данные открывают перспективу для дальнейших исследований стероидогенеза с помощью метода газовой-хромато-масс-спектрометрии и других хроматографических методов при смешанных формах гиперандрогении, гиперкортицизме, беременности с яичниковыми или надпочечниковыми формами гиперандрогении.

В дополнение к традиционным методам обследования для диагностики синдрома гиперандрогении, в случае противоречивых или пограничных результатов, не позволяющих поставить диагноз, оценка стероидных профилей мочи методом газовой-хромато-масс-спектрометрии позволяет провести точную диагностику заболевания протекающего с синдромом гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста, оценить активность ферментов участвующих в метаболизме стероидных гормонов, что важно для понимания механизма нарушений и определения дальнейшей тактики ведения данных больных.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 11 рисунками. Диссертация написана по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, описание результатов исследования, обсуждение полученных результатов работы, выводы и практические рекомендации.

Введение содержит краткий обзор современных данных по теме работы, которые подтверждают актуальность и целесообразность выбранного направления исследования. Во введении определена цель диссертации, поставлены задачи для ее достижения, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, выдвинуты основные положения, выносимые на защиту, описана степень разработанности проблемы, а также

дана краткая характеристика исследованной выборки пациентов и дизайна исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы, в которой описаны распространенность, патогенез, методы диагностики и лечения синдрома гиперандрогении, сведения о лабораторных методах исследования, используемых для определения стероидных гормонов. Анализ литературы подробно раскрывает актуальное состояние изучаемой проблемы.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, приведена подробная характеристика изученной выборки пациентов. Третья глава содержит результаты исследования, которые представлены подробно и наглядно.

В четвертой главе приведены анализ и обсуждение полученных в работе результатов с привлечением данных литературы. Материал в данной главе изложен логично и подводит к обоснованию выводов диссертации. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и отражают содержание работы. Список литературы оформлен корректно.

Автореферат отражает все основные данные, полученные в диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 10 печатных работах, в том числе 3 работы, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные положения, результаты и выводы исследования доложены и обсуждены на конференциях.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда, отделения нефрологии и эндокринологии больницы имени Петра Великого, в учебный процесс кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет

имени И.И. Мечникова» Минздрава России и в работу эндокринологического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Елизаветинская больница».

Принципиальных замечаний по поводу рецензируемой работы нет. В плане диагностики хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие из показателей согласно полученным данным целесообразно оценивать в первую очередь в случае противоречивых или пограничных результатов диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников?
2. Могут ли полученные результаты варьироваться у женщин с классической и неклассической форм синдром поликистозных яичников в зависимости от степени ожирения или при избыточной массе тела?

### **Заключение**

Диссертация Матюшенко Марии Владимировны на тему «Нарушения метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперандрогенией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология и 14.03.10 клиническая лабораторная диагностика, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Ворохобиной Н.В. и доктора биологических наук профессора Великановой Л.И., является законченной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая научно-практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики – применение новых высокотехнологичных хроматографических методов исследования для диагностики и дифференциальной диагностики различных форм гиперандрогении.

По своей новизне, объему выполненных исследований, методическому уровню и практической значимости выполненная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,



утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016; №748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Матюшенко М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология и 14.03.10 клиническая лабораторная диагностика.

Проректор по научной работе,  
заведующий кафедрой внутренних болезней № 3  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

21.01.2019г.



Н.И. Волкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29  
Телефон: +7 (863) 250-42-00.

Подпись д.м.н., профессора Н.И. Волковой заверяю:  
Учёный секретарь ученого совета  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент



Н.Г. Сапронова