

УТВЕРЖДАЮ

Директор Казанской государственной
медицинской академии – филиала федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Р.Ш.Хасанов

«28»

2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Матюшенко Марины Владимировны на тему «Нарушения метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперандрогенией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы исследования

Синдром гиперандрогении по данным разных авторов встречается у 10-20% женщин в репродуктивном возрасте и может быть проявлением заболеваний с различной этиологией. Определение источника гиперандрогении представляет сложную диагностическую задачу, но необходимо для подбора терапии различных форм заболевания. Методы иммуноанализа и функциональные пробы занимают центральное место в диагностике причин гиперандрогении. Но при высокой чувствительности они имеют низкую специфичность, а возможность перекрестных реакций часто приводит к диагностическим ошибкам. Поиск новых методов диагностики, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью,

важен для усовершенствования диагностики различных форм синдрома гиперандрогении. Использование хроматографических методов для оценки метаболизма стероидных гормонов открывает новые возможности количественного определения стероидов, их предшественников и метаболитов в биологических жидкостях, а также определения активности ферментов, участвующих в стероидогенезе.

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

На основе проведенной работы автором показана значимость изучения спектра стероидных профилей, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии, для диагностики различных форм синдрома гиперандрогении. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии установлены особенности метаболизма стероидов у женщин с разными формами синдрома поликистозных яичников. У больных неклассической формой синдрома поликистозных яичников выявлено повышение экскреции дегидроэпиандростерона и его метаболитов, метаболитов андростендиона, что указывает на повышение андрогенной активности. Определены 16-гидроксильированные прогестины, образующиеся при нарушении метаболизма андрогенов и их предшественников, которые не выявляются у здоровых лиц, пациентов с классической формой синдрома поликистозных яичников и с идиопатическим гирсутизмом.

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии выявлены отличия в метаболизме глюкокортикоидов у женщин с разными формами синдрома поликистозных яичников. Повышенная глюкокортикоидная активность коры надпочечников была у женщин с неклассической формой синдрома поликистозных яичников как за счет биологически активных, так и неактивных метаболитов глюкокортикоидов. У больных классической формой заболевания повышение глюкокортикоидной активности было

обусловлено увеличением экскреции с мочой биологически неактивных метаболитов глюкокортикоидов в результате уменьшения активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа, что подтверждается снижением соотношений экскреции с мочой метаболитов кортизола к метаболитам кортизона. Данные характеристики метаболизма глюкокортикоидов у женщин с синдромом поликистозных яичников отражаются на состоянии углеводного обмена. У больных неклассической формой заболевания нарушение толерантности к глюкозе диагностировано в 23 % случаев, а у больных классическим синдромом поликистозных яичников в 8,7%. Различия стероидных профилей, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии при двух формах синдрома поликистозных яичников подтверждены графиком метода главных компонент.

В диссертационном исследовании показана важность изучения стероидных профилей мочи, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии, для выявления неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы, протекающей со стертой клинической картиной. У больных выявлена повышенная экскреция с мочой андрогенов, прегненов и их метаболитов.

В работе показано, что для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы важно увеличение экскреции с мочой метаболитов 21-дезоксикортизола: тетрагидро-21-дезоксикортизола и 11-охо-прегнантриола, а также 5-ене-прегненов, которые не были обнаружены у здоровых женщин и у больных с другими формами синдрома гиперандрогении. Повышение 11-охо-прегнантриола и снижение соотношения суммы тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов к данному метаболиту являются наиболее чувствительными и специфичными для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы по результатам ROC-анализа.

Увеличение соотношений экскреции с мочой 5α -метаболитов к 5β -метаболитам глюкокортикоидов и андрогенов у женщин с синдромом гиперандрогении свидетельствует о повышении активности фермента 5α -редуктазы, что является основной причиной проявлений андрогенной дерматопатии при гиперандрогении.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватным объемом исследования, использованием современных методов диагностики.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты и выводы диссертационного исследования имеют теоретическое и практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики.

Применительно к проблематике диссертации проведена модернизация подходов к диагностике заболеваний, протекающих с синдромом гиперандрогении.

Использование автором высокочувствительного метода лабораторной диагностики – газовой хромато-масс-спектрометрии позволило выявить особенности метаболизма стероидных гормонов при разных формах синдрома гиперандрогении.

В настоящее время остается нерешенным вопрос диагностики смешанных форм гиперандрогении, гиперандрогении при беременности, а также раннее выявление вирилизирующих опухолей яичников и надпочечников. Результаты, полученные в диссертационной работе, внесут вклад в разрешение данного вопроса.

Автором в работе было установлено, что исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии повышает диагностические возможности для диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефекта 21-

гидрокилазы по сравнению с традиционными методами исследования, что важно для выбора тактики лечения данных больных.

Метод газовой хромато-масс-спектрометрии может быть использован при обследовании больных с синдромом гиперандрогении, а также в качестве дополнения к традиционным тестам при сомнительных результатах.

Оформление работы и ее содержание

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 11 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении сформулирована цель исследования, поставлены задачи для ее достижения, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту. Первая глава посвящена обзору литературы, в которой подробно описаны распространенность, патогенез, методы диагностики и лечения синдрома гиперандрогении. Обзор литературы содержит сведения о лабораторных методах исследования, используемых для определения стероидных гормонов.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, указаны клиническая характеристика больных, методы статистического анализа, описаны применявшиеся методы исследования, процесс пробоподготовки и анализа используемых в работе лабораторных методов.

Третья глава содержит результаты собственного исследования, которые представлены подробно и наглядно. Четвертая глава посвящена обсуждению полученных автором результатов, сопоставлению представленных данных с данными работ других авторов. Автором предложены возможные объяснения существующим разногласиям. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают

диссертации доложены на V Германо-Российском семинаре по эндокринологии и диабетологии (г. Санкт-Петербург, Россия – 12 апреля 2016 г.); на Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (г. Санкт-Петербург, Россия – 26-28 мая 2016 г.); на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия – 1-4 марта 2017 г.); на VI Германо-Российском семинаре по эндокринологии и диабетологии (г. Санкт-Петербург, Россия – апрель 2017 г.).

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 научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая научно-практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики по комплексной оценке метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и синдромом гиперандрогении, для оптимизации дифференциальной диагностики.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, диссертационная работа Матюшенко М.В. на тему «Нарушения метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперандрогенией» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

содержание работы. Основные положения и результаты диссертации полностью отражены в печатных работах и в автореферате.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда, отделения нефрологии и эндокринологии больницы имени Петра Великого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, эндокринологического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Елизаветинская больница», 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.

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы при обследовании и лечении пациентов с синдромом гиперандрогении в эндокринологических и гинекологических отделениях, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах эндокринологии, клинической и лабораторной диагностики, акушерства и гинекологии.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается. Имеющиеся стилистические погрешности и опечатки легко исправимы. Принципиальных замечаний к рецензируемой работе нет.

Автореферат в полной мере отражает основные научные факты, выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Основные положения

Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Матюшенко М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология и 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр эндокринологии и клинической и лабораторной диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Заведующий кафедрой
эндокринологии КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор


Вагапова Гульнар Рифатовна

Профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор


Цибулькин Анатолий Павлович

Подписи д.м.н., профессора Вагаповой Г.Р., д.м.н., профессора Цибулькина А.П. заверяю:

Ученый секретарь КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент


Ацель Евгения Александровна

420012, г. Казань ул. Бутлерова, д.36; тел. 8 (843) 267-61-51; сайт:
<https://kgma.info>; e-mail: ksma.rf@tatar.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, кафедра клинической лабораторной диагностики