

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пронина Евгения Вячеславовича
**«Использование прецизионного подхода для оптимизации
медикаментозной терапии пациентов с акромегалией»**,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)

Работа Пронина Е.В. посвящена решению очень важной клинической задачи – внедрению прецизионного подхода в диагностическую и лечебную практику акромегалии. Несмотря на многообразие существующих ГР-секретирующих опухолей с различной рецепторной экспрессией, в настоящее время практикуется унифицированная схема медикаментозной терапии (МТ) аналогами соматостатина 1-й генерации (АС1), назначаемых без учета рецепторного фенотипа соматотрофной опухоли (СО). Альтернативной стратегией МТ является прецизионный подход с предварительной стратификацией пациентов согласно морфологическому диагнозу, рецепторному фенотипу и лечебному прогнозу, который активно обсуждается в современной научной литературе как необходимый этап для реализации задачи персонализированного лечения пациентов с различными гистологическими вариантами акромегалии. Таким образом, выбранная Прониным Е.В. тема диссертационного исследования, посвященная оптимизации медикаментозного лечения акромегалии с использованием прецизионного подхода, является актуальной, перспективной и практически значимой.

Целью научной работы Е.В. Пронина является оценка эффективности использования прецизионного подхода, комплексных предикторов опухолю-ориентированной диагностики и комбинированных медикаментозных схем для оптимизации фармакотерапии больных акромегалией.

В работе использовались данные гистологического и иммуногистохимического анализа, МР томографии с количественным определением относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС)

на T2-, T1 и (T2-T1)-взвешенных изображениях, а также результаты фармакотерапевтического тестирования. Прогностическая сила предлагаемых новых радиологических и терапевтических биомаркеров (а также точки отсечения) сравнивались с актуальными иммуногистохимическими характеристиками, что способствовало сопоставлению информационной значимости выбранных предикторов с «золотым эталоном» и выделению приоритетных диагностических показателей для последующего обсуждения и унификации.

Представленный материал научной работы, его качество и объем, использованные методы анализа данных являются достаточными для решения обозначенных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций.

В результате проведенного исследования была разработана научная концепция повышения качества МТ с использованием прецизионного подхода для морфофункциональной идентификации СО и персонализированного лечения пациентов с акромегалией. Решена научная задача создания разноплановой предикторной базы для прогнозирования патоморфологического статуса СО и отдаленной результативности АС1. Показано, что оптимальным объектом для использования АС1 являются плотногранулированные СО, образованные из эозинофильных клеток, характеризующиеся высокой экспрессией 2-го п/т соматостатиновых рецепторов (СР), АТ к ГР и отсутствием фиброзных телец (ФТ). Напротив, наличие редкогранулированной соматотрофной опухоли, состоящей из хромофобных клеток с низкой иммуноэкспрессией 2-го п/т СР в сочетании с высокой ($\geq 70\%$) пропорцией клеток, содержащих ФТ, является предиктором рефрактерности к АС1.

Впервые в отечественной практике определена информативность количественного определения ОИОС на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ, коррелирующая с морфологическим диагнозом и чувствительностью к АС1. Доказана практическая значимость

краткосрочного фармакотерапевтического тестирования (3-6 мес. приема АС1) для уточнения рецепторного статуса опухолевых клеток, интактности пострецепторных механизмов и перспективности долгосрочной МТ АС1.

Предложены комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры (а также пороговые значения), способствующие улучшению дифференциальной диагностики СО, прогнозированию результативности фармакотерапии и управлению лечением акромегалии. Подтверждена эффективность и безопасность комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта при наличии рефрактерности к максимальным дозам АС1, что особенно актуально для пациентов с агрессивными редкогранулированными СО. Результаты работы позволили уточнить ведущую причину терапевтических неудач, связанную с гетерогенным составом ГР-секретирующих опухолей, обосновать и предложить морфологические, радиологические и терапевтические способы дифференциальной диагностики морфологического статуса СО и прогнозирования лечебного исхода, а также подтвердить эффективность сочетанного использования АС1 и пэгвисоманта у больных резистентной группы.

Полученные выводы основаны на статистически достоверных данных, которые наглядно представлены в виде иллюстраций, и соответствуют поставленным целям и задачам. Результаты диссертационной работы отражены в 24 научных работах, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Материал хорошо иллюстрирован, содержит рисунки и таблицы.

Принципиальных замечаний по тексту и содержанию автореферата нет. Выводы и практические рекомендации могут быть использованы в учебно-педагогическом процессе и практической деятельности врачей.

Диссертационная работа Пронина Евгения Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией» является законченным самостоятельным актуальным научно-квалификационным исследованием по проблеме эндокринологии, содержащим научную новизну и имеющим большое практическое значение. Диссертация соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления на настоящее время), предъявляемым к кандидатским диссертациям, автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии
с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
доктор медицинский наук, профессор



Догадин Сергей Анатольевич

Подпись доктора медицинский наук, профессора Догадина Сергея
Анатольевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
доктор медицинский наук, профессор



Медведева Надежда Николаевна

« 10 » апреля 2025 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд.1

Телефон: +7 (391) 228 – 08 – 76

Электронная почта: rector@krasgmu.ru

Сайт: www.krasgmu.ru