

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.08 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 31.01.2022 г. № 1

О присуждении Гуторовой Дине Сергеевна, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Рецепторы эндометрия и моноклеаров периферической крови в патогенетическом обосновании ведения пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе» по специальностям 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 11.10. 2021 г. протокол № 14 диссертационным советом 21.2.058.08 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №1233/нк от 12.05.2015), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Гуторова Дина Сергеевна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации (с 2012 по 2018 гг) соискатель Гуторова Дина Сергеевна являлась очным аспирантом кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2018 года являлась старшим лаборантом кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года по настоящее время работает ассистентом кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Бреусенко Валентина Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Карева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Ашрафян Левон Андреевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор института онкогинекологии и маммологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Якушева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Манухиным Игорем Борисовичем - заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации и доктором медицинских наук, доцентом Заборовским Андреем Владимировичем – заведующим кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации указали, что диссертационная работа Гуторовой Дины Сергеевны «Рецепторы эндометрия и моноклеаров периферической крови в патогенетическом обосновании ведения пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Бреусенко Валентины Григорьевны и доктора медицинских наук, профессора Каревой Елены Николаевны, в которой представлено решение актуальной научной задачи – поиск новых механизмов патогенеза пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе и разработке новых подходов к лечению данных заболеваний.

По актуальности решаемых задач, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация Гуторовой Дины Сергеевны на тему «Рецепторы эндометрия и моноклеаров периферической крови в патогенетическом обосновании ведения пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Основное содержание работы достаточно полно отражено в 6 работах, из них 2 – в базе данных Scopus и 1 – в рецензируемом научном издании, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Публикации посвящены новым патогенетическим механизмам пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе. Сбор данных, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем.

Общий объем публикаций составил 2,06 печатных листа и, содержит 89% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 91,51%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Гуторова, Д.С. Роль мембранных рецепторов эстрадиола в патогенезе пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе / Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Гуторова Д.С. // Материалы Международной научно-практической конференции «Новации в медицине и фармакологии». Федеральный центр науки и образования «Эвенсис». - Рязань, 2018 г. - №3 - С. 8-13

2. Гуторова, Д.С. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия / Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Гуторова Д.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - 18(6). - С. 17-24

3. Гуторова, Д.С. Стероидно-рецепторный профиль моонуклеаров периферической крови у пациенток в постменопаузе с пролиферативными процессами эндометрия / Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Гуторова Д.С. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - 18(3). С. 80–86.

4. Гуторова, Д.С. Мембранный рецептор прогестерона PGRMC1 - потенциальная мишень лекарственных средств / Карева Е.Н., Гуторова Д.С., Бреусенко В.Г. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2020. - Т. 83, №6. - С. 19-29

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

Жордания Кирилла Иосифовича – доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника хирургического отделения №8 (онкогинекологии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ярмолинской Марии Игоревны – профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела гинекологии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Блиновой Екатерины Валерьевны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Отзывы на автореферат содержат оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена

на высоком квалификационном научном уровне и, соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ашрафян Левон Андреевич и доктор медицинских наук, профессор Якушева Елена Николаевна – ведущие специалисты в области изучения патогенеза пролиферативных процессов эндометрия, рака тела матки, изучения рецептивности ткани эндометрия, представленных к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями, близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- определена роль моноклеаров в развития пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе
- предложен новый подход к патогенетической терапии пролиферативных процессов эндометрия у пациенток постменопаузального периода, заключающийся в необходимости комплексной оценки транскриптома не только патологически-измененной ткани, но и моноклеаров периферической крови.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана важная роль рецепторного статуса патологической ткани эндометрия и моноклеарной фракции периферической крови в патогенезе

пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе и, обоснована необходимость его определения перед назначением гормональной терапии

- выявлен высокий уровень экспрессии ER β в ткани при гиперплазии эндометрия, что может служить патогенетическим обоснованием применения ингибиторов ароматазы (блок синтеза эстрогенов) и необходимость разработки новых таргетных препаратов - селективных лигандов рецептора данного типа

- показан высокий уровень экспрессии ядерных рецепторов прогестерона (PRA и PRB) в ткани при гиперплазии эндометрия и - PRB в ткани аденокарциномы, что отражает потенциальную чувствительность указанных тканей к гестагенам

- определены низкие показатели экспрессии ER α и PRA в ткани эндометрия и мононуклеарах у пациенток при аденокарциноме эндометрия, что свидетельствует о потере чувствительности и развитии автономности прогрессии аденокарциномы эндометрия как от прямого влияния гормонов на ткань, так и от действия иммунной системы на нее

- у пациенток периода постменопаузы с атипической гиперплазией эндометрия выявлены высокие показатели экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER α , mER, PRA) в мононуклеарах, что, по-видимому, свидетельствует о подавлении моноцитарно/макрофагального, Т-киллерного и NK-клеточного звеньев иммунитета и стимулировании Т-хелперного звеньев иммунитета

- экспериментально установлено стимулирующее влияние прогестерона и угнетающее влияние мифепристона на экспрессию рецепторов эстрадиола и прогестерона в мононуклеарной фракции периферической крови у пациенток периода постменопаузы с железисто-фиброзным полипом эндометрия *in vitro*, что отражает противоположное действие данных лигандов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток и

должно в обязательном порядке учитываться выборе препаратов и при разработке схем лечения патологии эндометрия в постменопаузе.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования внедрены в работу гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы»

- материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Курцер М.А), а так же на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Оценка достоверности результатов исследования выявила что:

- научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертационной работе, основаны на изучении достаточного объема клинического материала

- установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе многоцентрового проспективного рандомизированного исследования

- использованы современные методики сбора и обработки информации, статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета IBM® SPSS® Statistics 23.0.0.0.

Личный вклад соискателя состоит в идее диссертационной работы и её реализации, а именно: углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование научной работы, разработка подходов, сбор клинического материала (самостоятельное выполнение и ассистенция на операциях, ведение пациентов в пред-, послеоперационном периоде), анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, проведение лабораторных исследований, систематизация, статическая обработка результатов и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Новации в медицине и фармакологии» (Рязань, 2018 г); XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018 г) и XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019); XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017).

Диссертация Гуторовой Дины Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 31 января 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Гуторовой Дине Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек из 31 человека, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, 3 докторов наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящего в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 доктора наук по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, проголосовали: за присуждение ученой степени – 26, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Шаповальянц Сергей Георгиевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

02.02.2022г.

