

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 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 30.01.2023 г. № 2

о присуждении Фроловой Дарье Евгеньевне гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 28 ноября 2022 г. протокол № 6 диссертационным советом 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Фролова Дарья Евгеньевна, 1989 года рождения, в 2013 г. окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Иваново) по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации Фролова Дарья Евгеньевна, являлась ассистентом кафедры онкологии, акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, преподавателем на кафедре онкологии, акушерства и гинекологии.

Диссертация «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы» выполнена на кафедрах фармакологии, онкологии, акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Громова Ольга Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института профессионального образования, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

Шабанов Петр Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии

имени В.В. Закусова», в своем положительном заключении, подписанном Середениным Сергеем Борисовичем - доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, руководителем отдела фармакогенетики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», указал, что диссертационная работа Фроловой Дарьи Евгеньевны на тему: «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно - квалификационной работой, выполненной под руководством Громовой Ольги Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучение эффективности витамина D при опухоли молочной железы, имеющей значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По актуальности темы, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов, оформлению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г. № 1539), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Фролова Дарья Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из них 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований, а также 2 патента на изобретения Российской Федерации. В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, обсуждаемые неоднократно на Всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях. Публикации посвящены вопросам влияния витамина D на опухоль молочной

железы, антиметастатического действия витамина D, хемотраскриптомному анализу разных доз кальцитриола на опухолевые клетки линии MCF7. Систематизация полученных данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов с последующим формированием выводов и практических рекомендаций выполнялись автором самостоятельно.

Общий объем публикаций составил 6,24 печатных листа и содержит 85% авторского вклада.

Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 96,84 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Фролова, Д. Е. Витамин D и эстрогензависимые опухоли / Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е., Лапочкина Н. П., Громов А. Н. // Гинекология. - 2018. - Т. 20. - № 1. - С. 23–30.
2. Фролова, Д. Е. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста/ Торшин И. Ю., Громова О. А., Фролова Д. Е. и др. // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 5. - С. 156-168.
3. Фролова, Д. Е. Метрический анализ данных по взаимосвязи между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет/ Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Фролова Д. Е. и др.// Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 2, - № 21 (358). - С. 6–19.
4. Фролова, Д.Е. Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки / Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е. и др. // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 13. - С. 30–39.

На автореферат поступили отзывы от:

Громовой Людмилы Евгеньевны - доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии и фармации Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Хохлова Александра Леонидовича - доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что результаты работы позволяют сделать заключение, что диссертация Д.Е. Фроловой на тему: «Клинико-фармакологические эффекты витамина D при опухоли молочной железы» судя по автореферату, решает важную задачу в онкологии и фармакологии, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства 24.09.2013 № 842 с внесенными изменениями постановлением Правительства 21.04.2016 № 335, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Тадтаевой Зары Григорьевны – доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На основании автореферата отмечается, что диссертация является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи выявление онкопротекторного действия витамина D при злокачественной опухоли молочной железы, что имеет важное значение для онкологии и фармакологии. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, используемым методам, полученным данным и выводам соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор Ших Евгения Валерьевна, являются ведущими специалистами в области фармакологии и клинической фармакологии, известными своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, а также способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана концепция вклада витамина D в противоопухолевые процессы на модели перевиваемой карциномы лёгких Льюиса (КЛЛ) у мышей-гибридов F1 (CBA×C57Bl6) при действии холекальциферола в дозе 5 мкг/кг/сут, со снижением метастатической активности злокачественного процесса.

доказано, что при приеме препаратов витамина D не зависимо от лекарственной формы, обеспечивается стабильная концентрация промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D в организме.

доказаны, с помощью хемотранскриптомного анализа, воздействие разных доз витамина D на опухолевые клетки молочной железы линии MCF7, и на линию клеток-предшественников нейронов NPC - для контроля, который достоверно определил снижение экспрессии генов для опухолевых клеток в таких группах как: «энергетический метаболизм», «деление клеток», «воспаление», «деградация белка», «ремонт ДНК», «синтез/транспорт белка».

разработаны и запатентованы (патенты на изобретения 2741232 Российская Федерация МПК⁵¹ G01N 33/52.; 2762772, Российская Федерация МПК⁵¹ A61B 5/00, G01N 33/82.), Способ прогнозирования прогрессирования рака молочной железы № 2020125604; заявл. 27.07.2020; опубл. 22.12.21, Бюл. № 36. – 9 с. Способ выбора лечебной дозы приема холекальциферола для пациенток с недостаточностью или дефицитом витамина D 25(OH)D, перенесших рак молочной № 2021109576; заявл. 06.04.2021; опубл. 22.01.21, Бюл. № 3. – 1 с.

установлено, что при снижении уровня промежуточного метаболита витамина D – 25(OH)D в сыворотке крови не более 18,9 нг/мл диагностируется прогрессирование рака молочной железы, независимо от молекулярного подтипа и потребления витамина D.

определена безопасная и эффективная доза холекальциферола 4000 МЕ в течение шести месяцев ежедневного приема у пациенток с дефицитом или недостаточностью витамина D и раком молочной железы, на основании положительной динамики концентраций 25(OH)D и показателей перекисного окисления липидов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны эффективность применения витамина D при действии холекальциферола в дозе 5 мкг/кг/сут, на модели перевиваемой карциномы лёгких Льюиса (КЛЛ) у мышей-гибридов F1 (CBA×C57Bl6) на

метастазирование опухоли.

доказано, что при приеме препаратов разных лекарственных форм витамина D, обеспечивается стабильная концентрация промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D в организме.

раскрыты возможности снижения экспрессии генов при воздействии разных доз кальцитриола;

изучена обоснованность определения метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток с раком молочной железы;

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

разработан алгоритм обследования пациенток со злокачественной опухолью молочной железы.

разработаны и изучены, взаимосвязи показателя промежуточного метаболита витамина D и прогрессированием рака молочной железы. Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую и практическую деятельность ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» и ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

определены перспективы практического использования холекальциферола в дозе 4000 МЕ в сутки у пациенток с раком молочной железы и дефицитом или недостаточностью витамина D, в течении 6 месяцев, с целью достижения оптимального уровня показателя промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D.

Оценка достоверности результатов исследования выявила что:

результаты, изложенные в диссертации, получены с использованием сертифицированного оборудования и общепринятых методик, достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам. Теоретическая часть работы

построена на известных, проверяемых фактах и полностью согласуется с опубликованными данными по теме диссертации и по смежным отраслям; Использованы современные методики сбора и обработки информации, проведен фармакокинетический анализ с использованием электронных таблиц Excel, дополненный модулями программного пакета PKSolver, также была использована интегрированная система статистического анализа и обработки данных STATISTICA 10.0.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Автором проведен эксперимент по изучению противоопухолевого воздействия витамина D (в виде водного раствора мицелл) на рост опухолей карциномы легких Льюиса и их метастазирование.

Проведение анализа фармакокинетики разных лекарственных форм (масляный раствор, капсула, водный раствор), у здоровых женщин в возрасте от 24 до 53 лет, путем определения концентрации метаболитов 25(OH)D, 1,25(OH)D позволило выбрать оптимальный препарат.

При оценке действия кальцитриола на опухолевые клетки линии MCF7, определено, подавление экспрессии генов ответственных за «деление клеток», «воспаление», «синтез/транспорт белка», «энергетический метаболизм», что указывает на подавление роста опухолевых клеток.

Уникальным в проведенном исследовании является разработанный автором двухшаговый алгоритм скринингового обследования пациенток со злокачественной опухолью молочной железы, который проводится при первичном посещении врача-онколога или маммолога. Определяется промежуточный метаболит витамина D 25(OH)D и показатели перекисного окисления липидов, на основе физикальных и анамнестических данных устанавливается принадлежность женщины к группе с повышенным риском прогрессирования рака молочной железы. Пациентки с прогрессированием опухоли отличались так называемым «гиперэстрогеновым фенотипом», включающим наличие предменструального синдром (ПМС), чистую кожу при отсутствии акне, наличие обильных и длительных менструаций, высокий

уровень стресса, локализацией опухоли слева и наличие серого или голубого цвета радужной оболочки глаз. Следовательно, наличие у пациенток сочетания этих признаков соответствует крайне высокому риску прогрессирования опухоли. Если пациентка отнесена к группе с повышенным риском прогрессирования опухоли, то на втором этапе каждые шесть месяцев у нее измеряется концентрация 25(OH)D и показатели перекисного окисления липидов. Негативная динамика этих показателей – 25(OH)D не более 18,9 нг/мл при третьем визите и Tg свыше –30 ед. – при втором, свидетельствует о начале прогрессирования злокачественной опухоли.

Высокая доза холекальциферола в объеме 10000 МЕ у пациенток, с РМЖ, способствовала повышению активности перекисного окисления липидов и формированию эндотелиальной дисфункции.

Систематизация всех полученных данных, их статистическая обработка и анализ результатов всех методик, использованных соискателем в диссертационном исследовании, с последующим формированием выводов и практических рекомендаций выполнялись автором самостоятельно. Автором проведен анализ 172 источников литературы.

Подготовка статей к публикации, написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Полученные результаты полностью отражены в 19 печатных работах, из которых 4 входят в перечень рецензируемых ВАК научных журналов и изданий.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях.

Диссертационная работа Фроловой Дарьи Евгеньевны полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ № от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, 26.05.2020г № 751), в диссертации

отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 30 января 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Фроловой Дарье Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

31 января 2023 г.

