

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 11.12.2023 г. № 8

О присуждении Краснощок Екатерине Вадимовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 09.10.2023 г. протокол № 5 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 Краснощок Екатерина Вадимовна, 1995 года рождения, в 2019 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации соискатель (приказ № 588 а/о от 07.11.2022 г.) работала старшим лаборантом на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. 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.

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Карева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. 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:

Якушева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Иловайская Ирэна Адольфовна - доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» - дали положительные отзывы

о диссертации. Имеющиеся замечания не являются принципиальными. На вопросы в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном Заборовским Андреем Владимировичем - доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой фармакологии лечебного факультета научно-образовательного Института «Высшая школа клинической Медицины им. Н.А. Семашко», и утвержденном доктором медицинских наук, профессором Нателлой Ильиничной Крихели, проректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указали, что диссертационная работа Краснощок Екатерины Вадимовны на тему: «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Каревой Елены Николаевны, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Каревой Елены Николаевны, и содержит новые решения в разработке подходов к лечению пациенток с хирургической менопаузой. В исследовании Краснощок Е.В. решена важная современная фармакологическая задача - персонализированный подход к назначению МГТ, который поможет своевременно и рационально подобрать медикаментозную терапию для пациенток с хирургической менопаузой.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов

диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК (2 публикации по специальности и 1 публикация в журнале, включенном в международную базу данных Scopus). Публикации посвящены повышению эффективности лечения остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой. Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 1,2 печатных листа и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 92,78%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Краснощок, Е.В. Эффективность лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой/ Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Глазкова А.В., Полякова Е.Ю., Карева Е.Н., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Сереброва С.Ю. // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2019. - Т.82. - №10. – С. 19-24. (ISSN: 0869-2092, МБД №1145 от 30.12.2022).
2. Краснощок, Е.В. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона, эстрадиола и витамина D в моноклеарных клетках периферической крови пациенток с хирургической менопаузой/ Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Глазкова А.В., Полякова Е.Ю., Зайдиева Я.З., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. // Молекулярная медицина – 2020. – Т.18. - №1. – С.61-64. (ISSN: 1728-2918, ВАК №1650

от 01.02.2022, специальность 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология).

3. Краснощок, Е.В. Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой/ Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю., Карева Е.Н., Кургузова Д.О., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Сереброва С.Ю. // Гинекология – 2020. – Т.22. - №4. – С.39-42. (ISSN: 0300-9092, МБД №541 от 30.12.2022).
4. Krasnoshchok, K.V. Biomarker for predicting the efficacy of osteopenic syndrome therapy in women after surgical menopause/ Soperna S., Kochina N.A., Kruchinina E.V.// Сборник тезисов VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Нижний Новгород, 2021 – С. 305-307.
5. Краснощок, Е.В. Экспрессия мембранного рецептора эстрадиола (mER) – маркер прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии, влияющей на костно – минеральный обмен у женщин с хирургической менопаузой/ Смолева С.В., Алексеева А.О. // Сборник тезисов XVIII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. — Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2023 – С. 20-21.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Крыловой Ирины Николаевны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования и научной новизны. Отмечается, что диссертационная работа

содержит новое решение научной задачи - поиска маркера прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии в лечении пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Балан Веры Ефимовны - доктора медицинских наук, профессора, руководителя поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Отзыв на автореферат содержит 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. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Самойловой Татьяны Евгеньевны - доктора медицинских наук, профессора кафедры «Женских болезней и репродуктивного здоровья» Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности исследования, научной новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа представляет собой завершенную научно-квалификационную работу и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Кузьминых Татьяны Ульяновны – доктора медицинских наук, доцента кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского

факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования и научной новизны. Диссертационная работа содержит новое решение в назначении гормональной терапии, а именно предложен алгоритм ведения пациенток с хирургичкой менопаузой и остеопеническим синдромом, основанный на найденных маркерах прогноза эффективности лечения. Диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области лечебно-диагностической помощи и экспертизе качества оказания медицинской помощи.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

определено влияние менопаузальной гормональной терапии на костно-минеральный и липидный обмены у пациенток возраста 40-55 лет после овариэктомии, эффективность которой составила 22% и 26% соответственно. Выявлено отсутствие тесной взаимосвязи между эффектами гормональной терапии на липидный и костно-минеральный обмен;

показано, что транскриптомный профиль мононуклеаров периферической крови пациенток с отсутствием эффекта МГТ отличается по 4 параметрам (*VDR*, *ER α* , *ER β* , *PGRmC1*) от таковых у пациенток с положительным ответом на терапию;

проведена оценка прогностических свойств выявленных параметров, на основании этого предложено в качестве маркеров прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии использовать уровень мРНК гена *VDR* (у пациенток с нарушением костно-минерального обмена), уровень мРНК гена *ER β* (у пациенток с нарушением липидного обмена);

предложен алгоритм персонализированного назначения менопаузальной гормональной терапии для пациенток с хирургической менопаузой на основе полученных результатов;

выявлено соединение – 6(Е)-гидрокси-имино-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-3 β -ол-20-он (К-1044) из гомологического ряда прегна-D'-пентаранов, положительно влияющее на экспрессию рецепторов витамина D в клетках-мишенях (*in vitro*), и способное повысить чувствительность пациенток к остеопротекторной терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

использован комплекс существующих базовых методик исследования, а именно экспериментальных и статистических методов;

выявлена дивергенция терапевтических эффектов МГТ на костно-минеральный и липидный обмен – у 27% пациенток отмечена положительная динамика только по одному из параметров;

доказано, что эффективность лечения остеопении (МГТ+витамин D, 12 месяцев) у пациенток с хирургической менопаузой положительно связана с экспрессией гена витамина D в мононуклеарах периферической крови, уровень мРНК *VDR* в 2 раза выше по сравнению с пациентками без эффекта терапии;

показано, что положительное влияние МГТ (12 месяцев) на липидный обмен у пациенток с хирургической менопаузой коррелирует с экспрессией гена *ER β* в мононуклеарах периферической крови: уровень мРНК *ER β* в 3 раза выше по сравнению с пациентками, не ответившими на терапию;

предложен способ оптимизации назначения МГТ пациенткам с хирургической менопаузой и нарушением костно-минерального и липидного обмена, с помощью найденных в работе маркеров, относящихся к категории «очень хорошие классификаторы» по экспертной шкале оценок AUC;

прегна-D'-пентаран – 6(Е)-гидрокси-имино-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-3 β -ол-20-он (К-1044) выбран для дальнейшего изучения в качестве

потенциального гестагенного компонента МГТ, который отличается высоким уровнем связывания с прогестероновыми рецепторами ($RBA = 95,1\%$) и в отличие от классических гестагенов не снижает чувствительность клетки-мишени к стероидам (повышает экспрессию рецепторов витамина D и не влияет на уровень мРНК рецепторов эстрадиола ER_{β} в МНФК).

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

результаты исследования эффективности МГТ у пациенток с остеопеническим синдромом внедрены в курс лекций для студентов 5 курса кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ГБУЗ ГKB № 31 имени академика Г.М. Савельевой. Основные положения диссертационной работы разработаны и внедрены в курс лекций для студентов 3-4 курсов отделений медицинской биохимии и медицинской биофизики на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

определены в качестве маркеров прогноза эффективности МГТ у пациенток с хирургической менопаузой - уровень мРНК гена *VDР* (для костно-минерального обмена), уровень мРНК гена ER_{β} (для липидного обмена) в мононуклеарах периферической крови. Данные маркеры использованы для создания алгоритма персонализированного подхода к назначению МГТ пациенткам с хирургической менопаузой, с целью повышения ее эффективности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные работы проводились на сертифицированном современном оборудовании, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных в ходе исследования результатов;

теория основана на тщательном анализе существующей литературы по теме работы, включая обзор применяемой методологии. Полученные результаты согласуются с современными научными концепциями по теме исследования;

идея базируется на анализе собственных данных, результатов исследований, полученных сотрудниками на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева и сравнение их с результатами других отечественных и зарубежных исследований;

использованы современные методы анализа, общепринятые способы статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в:

она лично разработала план исследования, самостоятельно проводила экспериментальную работу. Автором лично проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, написаны все главы диссертационной работы, осуществлено обобщение и анализ полученных результатов, проведена статистическая обработка полученных в ходе диссертационной работы результатов.

Соискателем разработан алгоритм персонализированного подхода к назначению МГТ пациенткам с хирургической менопаузой, учитывающий влияние терапии на костно-минеральный и липидный обмен. Алгоритм персонализированного подхода к назначению МГТ поможет врачу своевременно и рационально подобрать медикаментозную терапию для пациенток с хирургической менопаузой.

Результаты исследования были представлены в статьях, входящих перечень ВАК, а также в международную базу данных Scopus, доложены на научных конференциях и описаны в тексте текущей диссертационной работы. Подготовка статей к публикации, написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций

выполнены автором самостоятельно и в полном объеме. Таким образом, вклад автора является несомненным и весомым на всех этапах настоящего исследования.

Диссертация Краснощок Екатерины Вадимовны соответствует требованиям пп.9-11 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, к которым изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 11 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Краснощок Екатерине Вадимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 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 - 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Духанин Александр Сергеевич

13.12.2023 г.

