

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского» Иловайской Ирэны Адольфовны на диссертационную работу Краснощок Екатерины Вадимовны «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология»

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Краснощок Е.В. посвящена изучению экспрессии генов стероидных рецепторов (эстрогенов, прогестерона и витамина D) в клетках мононуклеарной фракции клеток (МНФК) периферической крови пациенток с хирургической менопаузой в зависимости от эффективности менопаузальной гормональной терапии на костно-минеральный и липидный обмен.

Остеопенический синдром является одним из наиболее существенных медико-социальных заболеваний, особенно у женщин в период постменопаузы вне зависимости от того, что явилось причиной прекращения менструаций – естественное угасание функции яичников или овариэктомия.

Метод лечения остеопенического синдрома выбирается с учетом показаний и противопоказаний. Одним из наиболее эффективных методов лечения является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при отсутствии противопоказаний к гормональной терапии (семейный анамнез, тромбозы, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания и др.).

В целом, МГТ способствует повышению минеральной плотности кости и снижению частоты переломов у женщин в постменопаузе. Но, к сожалению, как и любое медикаментозное лечение, МГТ не может быть эффективной у каждой отдельно взятой пациентки. Поскольку изменения минеральной

плотности кости и уровней липидов становятся очевидными только через длительный (не менее 6 мес) период от начала лечения, пациенты без удовлетворительного ответа на лечение не имеют возможности получить своевременную альтернативную терапию.

Поэтому поиск маркеров прогноза эффективности МГТ у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом является актуальным. Это поможет в разработке нового персонализированного подхода к назначению комплексной терапии у этой категории пациенток.

В составе МГТ главным компонентом являются эстрогены, к которым добавляются гестагены у женщин с сохранной маткой. Гестагены могут синергично или антагонистично вести себя по отношению к эстрогенному компоненту МГТ, ослабляя или усиливая положительные эффекты эстрогенов, включая влияние на костный и липидный обмены. В связи с этим, перспективным направлением в фармакологии является поиск новых синтетических гестагенов, не снижающих биологические эффекты эстрогенов.

Таким образом, тема диссертационной работы Краснощок Е.В., посвященная анализу экспрессии генов рецепторов стероидных гормонов в моноклеарной фракции клеток периферической крови пациенток с хирургической менопаузой, а также оценка влияния новых синтетических гестагенов пентаранов на экспрессию молекул-мишеней МГТ является актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Положения, отраженные в диссертационной работе Краснощок Е.В., основаны на результатах проспективного исследования ключевых молекулярно-фармакологических и биохимических параметров мишеней половых гормонов и витамина D у 110 женщин с хирургической менопаузой.

Цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют теме исследования и отражают её содержание. Сбор, обработка и статистический анализ полученных данных проведён с применением современных методов исследования. Высокая степень достоверности выводов и практических

рекомендаций диссертации Краснощок Е.В. определяется достаточным объемом репрезентативной выборки, а также грамотным использованием методов статистического анализа.

Автором проведены анализ собственных данных и сравнение их с полученными ранее результатами других исследований. Выводы согласуются с теоретическими представлениями об изучаемой проблеме, изложены в публикациях в высокорейтинговых журналах, что подтверждает их обоснованность.

Таким образом, научные положения, результаты и выводы, сформулированные в диссертационной работе Краснощок Е.В., являются в достаточной степени обоснованными и достоверными.

**Степень новизны научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационной работы Краснощок Е.В. и сформулированные в работе выводы содержат высокую степень научной новизны.

Проведен сравнительный анализ экспрессии генов половых стероидных гормонов и витамина D в МНФК периферической крови пациенток с хирургической менопаузой в зависимости от эффекта МГТ на минеральную плотность костной ткани и липидный обмен.

Найдены и охарактеризованы прогностические маркеры позитивного ответа на МГТ у пациенток после хирургической менопаузы: в отношении костно-минерального обмена – это уровень мРНК гена $VDR \geq 0,06$ о.е. в клетках МНФПК, в отношении липидного обмена – уровень мРНК гена $ER\beta \geq 0,18$ о.е.

Создан алгоритм персонализированного подхода к назначению менопаузальной гормональной терапии пациенткам с хирургической менопаузой, учитывающий потенциальное влияние терапии на костно-минеральный и липидный обмен.

Определена относительная связывающая активность синтетических гестагенов пентаранов с прогестерон-связывающими участками клеток МНФК.

Изучено влияние пентаранов на экспрессию генов рецепторов эстрадиола, прогестерона и витамина D в МНФК периферической крови. Для дальнейших клинических испытаний рекомендован новый отечественный лиганд рецепторов прогестерона - 6(E)-гидрокси-имино-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-3 β -ол-20-он –, который является потенциальным агентом для возможного последующего внедрения в практику в качестве гестагенного компонента менопаузальной гормональной терапии.

Результаты исследования эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом внедрены в курс лекций для студентов 5 курса ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова МЗ РФ ГKB №31 (кафедра акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой, педиатрический факультет).

Разработаны методики для лабораторной работы по молекулярной фармакологии для студентов 3–4 курса отделения медицинской биохимии и медицинской биофизики (кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени акад. П.В. Сергеева, МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ).

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Краснощок Е.В. построена по классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с результатами исследования и их обсуждением, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 136 источников. Оформление списка литературы соответствует требованиям к оформлению диссертаций.

Диссертация содержит 10 рисунков, 11 таблиц, 9 диаграмм и 4 схемы, что наглядно демонстрирует полученные результаты.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень ВАК (2 - по специальности и 1 - в журнале, включенном в международную базу данных Scopus).

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

В работе есть стилистические и оформительские погрешности, которые не влияют на качество содержания представленной диссертационной работы, принципиальных замечаний к содержанию работы нет.

В целом диссертация представляется грамотной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему с использованием современных методов исследования. Тема и содержание диссертационной работы Краснощок Е.В. соответствуют специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология».

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

В медицинской практике существует различные гестагены в достаточном количестве, для чего искать новые гестагены? Что Вы ждете от новых препаратов этой группы и чем они будут принципиально отличаться от существующих.

Заключение

Таким образом, диссертация Краснощок Екатерины Вадимовны является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н., профессора Каревой Елены Николаевны, и содержит новое решение актуальной научной задачи – предлагает использовать уровень экспрессии определенных генов в клетках мононуклеарной фракции клеток периферической крови в качестве прогностических маркеров эффективности менопаузальной гормональной терапии в отношении костного и липидного обменов у пациенток с хирургической менопаузой.

Считаю, что диссертационная работа Краснощок Е.В. «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом» соответствует всем критериям, которым

должна отвечать диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа по актуальности, новизне, научно-практической значимости, полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №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., № 1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель, Краснощок Е.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
по специальности

14.01.30. Геронтология и гериатрия
д.м.н., доцент, заведующий отделением
нейроэндокринных заболеваний
отдела общей эндокринологии

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

И.А. Иловайская

Подпись

д.м.н., доцента, заведующего отделением нейроэндокринных заболеваний
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Иловайской И.А. заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

« 13 » ноября 2023 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Адрес: 129110, г.Москва, ул. Щепкина, д.61/2, +7 (499) 674-07-09, адрес эл. почты: moniki@monikiweb.ru, адрес официального сайта организации: <https://monikiweb.ru/>