

УТВЕРЖДАЮ

Проректор Федерального

государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Московский

государственный медико-стоматологический

университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской

Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Крихели

«4» ноября 2023 г.



ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Краснощок Екатерины Вадимовны на тему: «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Патология, известная как остеопенический синдром, является одной из наиболее значимых медико-социальных заболеваний. Оно вызвано изменением уровня гормонов, происходящим с возрастом, и главной причиной является менопауза. В постменопаузальном периоде почти у половины женщин диагностируется постменопаузальный остеопороз

Значимая проблема здоровья женщины - наиболее тяжелые течения поздних проявлений, таких как сердечно-сосудистые, урогенитальные и метаболические нарушения, а также остеопороз.

Остеопороз связан с дефицитом витамина D, что также повышает риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также другой патологии костной системы, такой как рахит и остеопороз

Учет противопоказаний предполагаемого лечения является основой для выбора терапии остеопенического синдрома.

При отсутствии противопоказаний к гормональной терапии (семейный анамнез, тромбофилия, тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания и др.) менопаузальная гормональная терапия (МГТ) остается самой эффективной и безопасной. МГТ является первой линией терапии остеопенического синдрома (ОС) и в большей степени имеет профилактическое значение, чем лечебное.

Эффективность МГТ заключается в предотвращении потери костной массы и снижении частоты переломов у постменопаузальных женщин с остеопенией. Но МГТ не может быть эффективна у 100% пациенток. Положительный эффект на костно-минеральный обмен (по показателям минеральной плотности костной ткани – МПКТ) отмечен только у 70–80% женщин, липидного обмена – 65-75%. Так как эффект становится очевидным только через 0,5–1 год после старта терапии, то пациентки с отсутствием удовлетворительного эффекта лишаются возможности вовремя получить альтернативное лечение.

В этом плане актуальность диссертационного исследования Краснощок Е.В., которое ставит цель поиска маркеров прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Краснощок Е.В. «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом» выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

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 клетках МНФК у пациенток с хирургической менопаузой в зависимости от эффекта МГТ на МПКТ и липидный обмен.

Найдены и охарактеризованы маркеры прогноза эффективности МГТ на костно-минеральный (уровень мРНК гена $VDR \geq 0,06$ о.е.) и липидный обмен (уровень мРНК гена $ER\beta \geq 0,18$ о.е.) у пациенток с нарушением костно-минерального обмена после хирургической менопаузы.

Найденные маркеры предложены для создания алгоритма персонализированного подхода к назначению менопаузальной гормональной терапии пациенткам с хирургической менопаузой, учитывающий потенциальное влияние терапии на костно-минеральный и липидный обмен.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлена рационально поставленными целью и задачами, грамотно построенным дизайном исследования, объемом выборки больных, правильно подобранными контрольными группами, подробным анализом полученных результатов.

Сформулированные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования и подтверждаются детальным анализом полученных данных обследования 110 женщин с хирургической

менопаузой с нарушением костно-минерального и липидного обмена. Для объективности проводимых сравнительных характеристик клинические и лабораторные данные были сведены в единую таблицу с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2016 для Windows 2010.

Все первичные экспериментальные данные обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0. Анализ соответствия признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение независимых переменных в двух выборках осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна-Уитни. Критерием значимости при статистических расчётах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) - не более 5%, то есть $p \leq 0,05$. Для оценки найденного маркера применяли ROC-анализ в составе статистической программы GraphPadPrism 5.0. Для ROC-анализа использовали чувствительность, специфичность и Индекс Йодена.

Основные положения диссертационной работы отражены в 5 печатных работах, из них 3 в журналах, входящих в перечень ВАК (2 - по специальности и 1 - в журнале, включенном в международную базу данных Scopus). Кроме того, результаты работы представлены на VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (Нижний-Новгород, 2021), на XVIII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы Краснощок Екатерины Вадимовны представляют ценную информацию для здравоохранения и науки. В работе описаны маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с хирургической менопаузой и

нарушением костно-минерального и липидного обмена. Автор предлагает принцип индивидуального персонализированного подбора терапии для пациенток с хирургической менопаузой.

Личный вклад автора

Диссертант лично разрабатывал дизайн исследования, постановке задач и подборе методов исследования, составления схемы экспериментов, проводила экспериментальные исследования, статистическую обработку и критический анализ полученных результатов в сравнении с литературными данными и результатами предыдущих исследований. Подготовка статей к публикации, написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором самостоятельно. Предложила и использовала полученные значения маркеров прогноза эффективности МГТ в составлении алгоритма ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом на основе влияния МГТ на костно-минеральный и липидный обмен.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования 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). А также, разработаны методики для лабораторной работы по молекулярной фармакологии для студентов 3-4 курсов 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).

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице печатного текста, глав, посвященных обзору литературы, описанию методов исследования, изложению результатов работы и их обсуждению, выводов и списка

цитируемой литературы, включающего 136 источников. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками, 11 таблицами, 9 диаграммами и 4 схемами. Диссертационная работа полностью соответствует специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Автореферат написан в традиционном стиле и полностью отражает основные аспекты исследования.

Заключение

Диссертационная работа Краснощок Екатерины Вадимовны «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом» представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Каревой Елены Николаевны, 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 Краснощок Екатерины Вадимовны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (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 кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Краснощок Е.В. на тему «Маркеры прогноза эффективности менопаузальной гормональной терапии у пациенток с остеопеническим синдромом» обсуждён и утверждён на заседании сотрудников кафедры фармакологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «26» октября 2023г.).



Заборовский А.В.

« 2 » ноября 2023г.

Подпись д.м.н., доцента Заборовского А.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор

Васюк Юрий Александрович



Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
Тел.: (495) 609-67-00 e-mail: msmsu@msmsu.ru