

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неатрогенного гипергонадотропного гипогонадизма», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Диссертационная работа Михеева Р. К. посвящена актуальной и междисциплинарной (на стыке гинекологии, эндокринологии, геронтологии и молекулярной биологии) проблеме – поиску и выделению маркёров клеточного старения у женщин. По данным отечественных и международных демографических исследований доля женщин неуклонно увеличивается по мере старения возрастной когорты, однако относительно более высокая продолжительность жизни далеко не тождественна качеству жизни.

Автор исследования впервые предложил и применил методологию изучения геропротективных эффектов различных режимов эстроген-гестагенной терапии с привлечением как здоровых женщин репродуктивного возраста, так и женщин с разными формами гипергонадотропного гипогонадизма в исходе физиологического старения, аутоиммунных нарушений и орфанных заболеваний., Х0) и без репродуктивной патологии в анамнезе. В рамках первого (клинико-лабораторного) этапа автор провел сбор и статистический анализ показателей стандартного биохимического и гормонального анализов (ФСГ, ТТГ) в трехзначной выборке; в рамках второго (молекулярно-генетического) этапа – с целью достижения максимальной специфичности выполнена комбинация количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии для определения длины теломер лейкоцитов (ДТЛ). Теломеры - концевые структуры на концах хромосом, представляющие собой совокупность tandemных повторов из 6 нуклеотидов (TTAGGG) на 3'-конце и в совокупности с защитными белками шелтеринами (TPP1, TRF2) обеспечивающими стабильность генетической информации. В связи с отсутствием общепринятого референсного интервала

данного маркера в человеческой популяции автор предложил проводить качественную оценку ДТЛ («длинные»/«короткие») в зависимости от соотношения с «отрезной точкой» (медианная величина ДТЛ – 9,7 кБ).

Автором было установлено, что приём низкодозированной и микродозированной непрерывной МГТ (длительность от 5 лет и более) по поводу физиологической менопаузы, приём циклической ЗГТ (длительностью от 5 лет и более) по поводу ПНЯ не был ассоциирован с изменениями длины теломер лейкоцитов периферической крови и биохимических показателей коморбидного статуса у женщин. Таким образом, первоначальная гипотеза о способности «удлинения» теломер на фоне эстроген-гестагенной терапии предварительно не подтверждена. Данный вывод нельзя трактовать лишь как повод к принципиальному отказу от применения заместительной терапии половыми стероидами, т.к. эстрогенный компонент способен оказывать протективное влияние на минерально-костный обмен и эндотелий сосудов, липидный обмен посредством омиксных (геномных, транскриптомных и метаболомных) механизмов. Автор доказывает, что синдром Тернера (кариотип 45, X0) – это орфанное заболевание прогероидного характера, требующее применение персонализированного подхода и соблюдение гериатрической настороженности с самых ранних лет.

Настоящая работа является важным заделом в формировании принципиально нового научного направления – эндокринологии старения. Автореферат диссертации изложен на 35 страницах машинописного текста, включает в себя традиционные разделы, полностью отражает содержание диссертации, соответствует требованиям ВАК. Принципиальных замечаний к содержанию, структуре и оформлению нет.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных рукописей, включая 4 полнотекстовые оригинальные статьи в журналах перечня ВАК, 1 патент на изобретение, 4 тезиса российских и международных конференций.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что диссертационное исследование Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными

формами неатрогенного гипергонадотропного гипогонадизма» выполнена на высоком методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой. Диссертант продемонстрировал глубокое понимание проблемы, способность к анализу, интеграции и правильно интерпретации фундаментальных и клинических данных. Работа полностью соответствует заявленной специальности 3.1.19. — Эндокринология (медицинские науки).

Диссертационная работа соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ №1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Михеев Роберт Константинович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Кандидат медицинских наук,  
Врач-акушер-гинеколог  
МНОИ МГУ (УК МГУ)

Гродницкая Е. Э.

12.05.2025  
Подпись кандидата медицинских наук Гродницкой Е. Э. «заверяю»:

*Учредитель*  
*Университетской клиники*  
*МНОИ МГУ имени*  
*проф.*



Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт МГУ (Университетская клиника МГУ); Адрес организации: 119234, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; Телефон: +7 (495) 531-27-29; Web-сайт: <http://mc.msu.ru>