

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного 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 проблеме эндокринологии и геронтологии — поиску и изучению маркёров репликативного клеточного старения у женщин. Автором выполнено многоэтапное сравнительное одномоментное исследование, включающее: клинико-лабораторный этап (антропометрическое, акушерско-гинекологическое, электрофизиологическое, эхокардиографическое, биохимическое, гормональное) на базе специализированного отделения, молекулярно-генетический этап с применением современных омиксных технологий среди женщин с физиологической менопаузы, ПНЯ, синдромом Тернера (45, X0) и без репродуктивной патологии в анамнезе.

Исследование обладает значимой научной новизной, что подтверждается применением инновационных методологических подходов для решения поставленных задач. С начала 1990-х годов в качестве «золотого стандарта» клеточного старения и потенциально нового косвенного маркёра человеческого старения рассматривается длина теломер лейкоцитов. Согласно данным исследований PubMed в период с 1991 по 2025 гг. среди специалистов лабораторной генетики в мире до сих пор не достигнут общепринятый консенсус касательно методики и выбора референсного интервала для Homo Sapiens. В рамках молекулярно-генетического этапа автором была разработана и применена гибридная методика, призванная минимизировать погрешности в измерении - комбинация количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии для определения длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) *in vivo*. Её применение позволяет минимизировать погрешности в точности измерения, неизбежные при разрозненно применении ПЦР и других методик.

Одним из важных результатов исследования стало наличие факта сопоставимости длины теломер лейкоцитов и показателей коморбидного статуса между здоровыми женщинами репродуктивного возраста без терапии, женщинами на ЗГТ ≥ 5 лет по поводу ПНЯ и женщинами в физиологической

менопаузе на МГТ ≥ 5 лет. Обращает на себя внимание выраженное укорочение длин теломер лейкоцитов у пациенток с синдромом Тернера (45, X0) без ЗГТ половыми стероидами, что ставит данную орфанную нозологию в один ряд с прогероидными (преждевременное старение) синдромами. Полученные результаты требуют глубокого анализа, а именно: проведения дальнейших проспективных исследований (*in vivo*, *in silico*) для верификации динамики геропротективного влияния широкого спектра режимов эстроген-гестагенной терапии.

По итогам 1 и 2 этапов исследования авторами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи ФСГ и уровня длины теломер. Наличие умеренной обратной корреляционной связи между данными показателями является важным заделом для будущих исследований более тонких механизмов регуляции репликативного потенциала гонадотрофной функцией гипофиза. Таким образом, используемые в работе методы и подходы взаимосвязаны, логически согласованы и направлены на достижение единой цели, что подтверждает их методологическую целостность. Автореферат оформлен традиционно: описана актуальность исследования, основное содержание работы, результаты, выводы и практические рекомендации. Иллюстрации и таблицы наглядны и дополняют текстовую часть. Поставленные задачи решены, выводы отражают полученные результаты. Практические рекомендации носят характер обсуждения.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных рукописей (4 из которых – оригинальные статьи, опубликованные в журналах перечня ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 патент на изобретение, 4 тезиса отечественных и международных конференций).

На основании представленных в автореферате материалов можно сделать вывод, что диссертационное исследование Михеева Р.К. «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование. Диссертант продемонстрировал глубокое понимание проблемы, владение современными методами анализа и способность к интеграции фундаментальных и клинических данных. Работа полностью соответствует заявленной специальности 3.1.19. — Эндокринология (медицинские науки).

По своей новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские

науки) соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, 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, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382, 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, доцент
кафедры акушерства и гинекологии
Института хирургии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)

 Лунина Светлана Николаевна

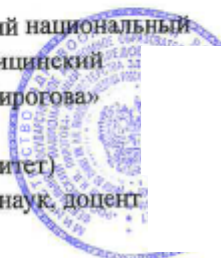
Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии
ИХ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
доктор медицинских наук, профессор


Доброхотова Юлия Эдуардовна

«12» 05 _____ 2025 года

Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
(Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент





Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: ruchsovet@rsmu.ru pr.dobrohotova@mail.ru