

### **Отзыв**

официального оппонента **Булгаковой Светланы Викторовны** на диссертационную работу 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 специальностям 3.1.19. Эндокринология.

### **Актуальность исследования**

Старение женской репродуктивной системы является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения XXI века. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на 2020 г., число людей в возрасте старше 60 лет достигло отметки 1 млрд человек. Одновременно с этим растёт число женщин, пребывающих в состоянии неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма – эстроген-дефицитного состояния, ассоциированного с широким спектром коморбидных патологий. Для разработки эффективных мер по выявлению, диагностике и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний необходимо более углубленное понимание клеточных, геномных, протеомных и метаболомных механизмов старения.

Одним из наиболее многообещающих маркёров старения человека рассматривается длина теломер лейкоцитов. Теломеры - специализированные шестинуклеотидные (TTAGGG) концевые участки линейных хромосом (у человека – от 8 до 14 кБ), длина которых укорачивается в исходе каждого клеточного деления, вплоть до апоптоза клетки. Особый интерес для специалистов фундаментального и клинического профиля представляет изучение особенностей длины теломер в разных категориях женщин с (физиологическая менопауза, преждевременная недостаточность яичников, синдром Тернера). Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма»

является чрезвычайно актуальным.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведённого исследования предложен новый потенциальный персонифицированный молекулярно-генетический маркёр определения потенциала клеточного старения у женщин – длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) периферической крови. Предложены показания и алгоритм проведения молекулярно-генетического исследования базальной длины теломер лейкоцитов методом комбинации количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии женщинам с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, ПНЯ, а также при достижении 14-летнего возраста пациенткам с синдромом Тернера (45, X0) перед инициацией заместительной терапии половыми стероидами.

### **Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа соответствует паспорту научных специальностей 3.1.19. Эндокринология. Результаты диссертационного исследования предложены для внедрения в практическую деятельность центров Федерального уровня и фундаментальных биологических лабораторий.

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

В результате проведенного исследования дополнены представления о тонких геномных, протеомных и метаболомных маркёрах репродуктивно-репликативного старения у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма в исходе физиологической менопаузы (на фоне и без менопаузальной гормональной терапии), преждевременной недостаточности яичников (на фоне заместительной гормональной терапии), синдрома Тернера (на фоне заместительной гормональной терапии) и здоровых женщин репродуктивного возраста.

## **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 94 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения и заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 150 источников (из них 17 отечественных и 133 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 2 рисунками.

Во введении автор аргументированно констатирует актуальность проблемы, уместно применяя научно-медицинскую терминологию; ясно и доступно описывает теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи работы. Материалы и методы описаны наглядно и подробно.

В обзоре литературы автором представлены наиболее современные взгляды и аспекты проблемы биологического старения человека, обоснованы основные положения т.н. «эндокринно-теломеразной» теории старения, критерии приемлемости МГТ по поводу физиологической менопаузы и ЗГТ по поводу ПНЯ и синдрома Тернера.

Во второй главе автором предельно подробно описаны дизайн, материалы и методы настоящего исследования, критерия включения и исключения во всех группах.

В третьей главе автором, с учётом статистической значимости, в таблицах представлены и интерпретированы результаты молекулярно-генетического, биохимического и гормонального исследования.

В четвёртой главе автор проводит прицельный анализ каждого из полученного результатов в тесной связи с наиболее современными литературными источниками. Автор применяет критический подход при обсуждении соответствия полученных результатов ранее выдвинутой гипотезы и пытается разобраться в причине возможных несогласований.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Достоверность полученных результатов, обоснованность и логичность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Список литературы и оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

#### **Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты**

Высокая степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным целям и задачам, позволяющие объективно оценить полученные результаты. Статистическая обработка материала проведена по современным критериям с использованием компьютерной программы STATISTICA (версия 13, TIBCO, США).

Выводы и практические рекомендации достаточно исчерпывающе и логично отражают содержание работы.

Участие автора в сборе первичного материала составило > 90%, в обработке (курация пациенток; сбор, обработка биоматериала; обобщение, анализ, внедрение в практику результатов работы) - 100%. Автор лично проводил на всех этапах подготовку научных статей к публикации, презентацию полученных результатов на международных и российских конгрессах, лично сформулировал выводы и научные положения.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей: 3.1.19. Эндокринология. Вопросов и принципиальных замечаний по работе нет, научная и практическая важность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Михеева Роберта Константиновича на тему: «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неадреналогенного гипергонадотропного гипогонадизма» является самостоятельной, завершённой пионерской научно-квалификационной работой и представляет огромное фундаментальное

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; Телефон: +7 (846) 374-10-01, сайт: <https://samsmu.ru>; e-mail: [info@samsmu.ru](mailto:info@samsmu.ru)