

## **Отзыв**

**официального оппонента профессора РАН, д.м.н., профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Михеева Роберта Константиновича на тему: «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неэстрогенного гипергонадотропного гипогонадизма», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология.**

### **Актуальность исследования**

Увеличение продолжительности и качества жизни населения является актуальной задачей здравоохранения XXI века. По данным Росстата каждый шестой житель России (16,5%) находится в возрасте 65 лет и старше, при этом женщины по сравнению с мужчинами имеют более выраженную тенденцию к достижению долголетия. Однако долголетие не является гарантией качества жизни, в связи с чем остро встаёт вопрос поиска потенциальных предикторов здорового старения, в частности у женщин с эстрогенным дефицитом различного генеза.

На сегодняшний день в базе PubMed накоплен обширный пласт исследований, среди которых важное место отводится работам по изучению длины теломер лейкоцитов периферической крови как показателя репликативного старения. Определение длины теломер является доступным, удобным и малоинвазивным в лабораторной практике методом исследования клеточного старения ввиду возможности забора биоматериала при помощи венозного кубитального доступа. К сожалению, подавляющая часть данных исследований обладает крайне малой репрезентативностью и значимостью, т.к. выполнена *in vitro* на малых выборках (<30 человек). 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 актуальным.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В проведённом диссертационном исследовании автор впервые использовал «золотой стандарт» оценки репликативного потенциала в мировой практике – длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) периферической крови в выборке пациенток с различными неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма. Автором впервые предложен усовершенствованный алгоритм проведения молекулярно-генетического исследования длины теломер лейкоцитов: сочетание количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии.

В результате исследования длины теломер лейкоцитов и биохимических показателей периферической крови у пациенток с синдромом Тернера выявлены факторы риска возраст-ассоциированной коморбидности, обозначена необходимость медицинского обследования и наблюдения, а также ранней инициации гормональной терапии у пациенток данной группы.

### **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 впервые сделана попытка применения лабораторно-практических достижений фундаментальной геронтологии в эндокринологической практике среди женщин с физиологической менопаузой, преждевременной недостаточностью яичников, синдромом Тернера, репродуктивного возраста без патологии.

### **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 обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основании положений об актуальности, новизны темы исследования, теоретической и практической значимости, с применением научно-медицинской терминологии языка, ясно и доступно сформированы цель и задачи работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны наглядно и подробно, выполнен акцент на описании методов статистического анализа.

В обзоре литературы отображены существующие в научной среде позиции на определение и критерии биологического старения человека. С учётом эпидемиологических и исторических данных обоснована актуальность проблемы старения индивидуума на современном этапе развития медицинской науки. Произведен подробный анализ современных

литературных данных о теломеразной теории старения, критериях мультидисциплинарной приемлемости заместительной терапии половыми стероидами у женщин в менопаузе. Дано описание особенностей неатрогенного гипергонадотропного гипогонадизма в исходе синдрома Тернера и преждевременной недостаточности яичников.

Во второй главе диссертационной работы подробно описаны дизайн, контингент, материалы и методы проведенного исследования. В исследовании приняли участие 138 женщин, удовлетворявших критериям включения.

В третьей главе представлена подробная клинико-анамнестическая характеристика контингента, участвующего в исследовании, представлены и интерпретированы результаты молекулярно-генетического, биохимического и гормонального исследований. Отдельного внимания заслуживает представленный корреляционный анализ уровня ФСГ и длины теломер по группам и в общей выборке.

Четвёртая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор проводит их глубокий критический анализ, а также сравнивает собственные данные с информацией в современной литературе. В данной главе обнаруживается научно-практический подход в работе над проведенным исследованием. Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных задач.

Содержание автореферата полностью 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.

Содержание диссертационного исследования отражено в 14 печатных работах, в том числе опубликованы 4 оригинальные статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получен 1 патент на изобретение «Способ прогнозирования длины теломер лейкоцитов на фоне приёма заместительной терапии половыми стероидами у пациенток с синдромом Тернера или преждевременной недостаточностью яичников».

### **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 логичны, актуальны, вытекают из сути работы и достаточно полно отражают ее содержание.

Участие автора в сборе первичного материала составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы - 100%. Автор участвовал в курации женщин, включенных в исследование, проводил статистическую обработку данных, подготовку научных статей к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей: 3.1.19. Эндокринология.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию

диссертации и автореферата нет. В качестве научной дискуссии следует рассмотреть ряд вопросов, которые не являются принципиальными и не снижают значимость работы, а только подчеркивают интерес к ней.

1. Проводили ли Вы оценку уровня эстрадиола в крови у пациенток в Вашей диссертационной работе?
2. Как Вы можете объяснить высокие уровни ФСГ у пациенток с ПНЯ на фоне заместительной гормональной терапии, в частности более высокие уровни по сравнению с пациентками в постменопаузе (92 [91; 95] мЕд/мл)?
3. Считаете ли Вы возможным активацию теломеразы и удлинение теломер у пациенток с синдромом Тернера на фоне назначения заместительной гормональной терапии? На чем основано предположение?
4. Учитывая полученные результаты об отсутствии статистически значимых различий базальной длины теломер между группами пациенток в постменопаузе на фоне и без гормональной терапии, есть ли смысл их определения у пациенток со своевременным началом периода менопаузального перехода (практическая рекомендация №2)? Какие рекомендации должны быть даны пациенткам после исследования?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Михеева Роберта Константиновича на тему: «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, заключающееся в комплексной оценке выраженности клеточного старения и коморбидности у женщин, и имеющей фундаментальное значение для развития трансляционной и персонализированной эндокринологии. Работа соответствует требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакциях постановлений



Правительства РФ в редакциях постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Михеев Роберт Константинович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом гинекологии и эндокринологии  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»  
доктор медицинских наук,  
профессор РАН, профессор



Ярмолинская Мария Игоревна

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора Ярмолинской Марии Игоревны заверяю:

Ученый секретарь совета ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и репродуктологии  
имени Д.О. Отта» Минобрнауки России и  
высшего образования РФ  
кандидат медицинских наук



Коптеева Екатерина Вадимовна

« 05 » мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

199034, Россия, Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия д. 3. Тел.: +7 (812) 328-23-61, официальный сайт: <https://ott.ru/>, e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)