

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.И.ДЕДОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 19.06.2025 г. № 269

**О присуждении Михееву Роберту Константиновичу, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 11.04.2025 г. (Протокол № 265/1) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Михеев Роберт Константинович в 2020 году с отличием окончил лечебный факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» по специальности «Лечебное дело». С 2022 по настоящее время проходит обучение в очной аспирантуре по специальности «Клиническая медицина» по направлению «Эндокринология» в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России.

С 2023 года по настоящее время работает специалистом научно-организационного отдела, ответственным редактором научно-практического журнала «Вестник репродуктивного здоровья». С 2024 года по настоящее время работает врачом-эндокринологом Лечебно-диагностическом отделении андрологии и урологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- Ярмолинская Мария Игоревна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»

- Булгакова Светлана Викторовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ИКМ Демидовой Татьяной Юльевной, указано, что диссертация Михеева Роберта Константиновича «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма», является научно-квалификационной работой, в которой находится решение актуальной задачи – поиска и определения потенциальных косвенных предикторов ускоренного клеточного старения у пациенток с эстрогенным дефицитом. По результатам диссертационного исследования предложены подходы к исследованию репликативного клеточного потенциала и персонализированное ведению пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и синдрома Тернера (45, X0).

С учетом научной и практической значимости данная диссертационная работа является основой для дальнейших научных исследований в области эндокринологии на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, а также других научно-исследовательских организаций.

Михеев Роберт Константинович имеет 62 научные публикации, 14 из них по теме диссертации, в том числе 4 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 1 патент на изобретение.

Наиболее значимыми работами по теме диссертации являются:

1. Способ прогнозирования длины теломер лейкоцитов на фоне приёма заместительной терапии половыми стероидами у пациенток с синдромом Тернера или преждевременной недостаточностью яичников / **Михеев Р.К.**, Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Орлова Я.А., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Логинова Е.В., Волеводз Н.Н., Панкратова М.С., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. // Патент РФ на изобретение

№ 2827907. Дата регистрации: 15.03.2024. Дата публикации: 03.10.2024

2. Репликативные и биохимические механизмы старения у женщин с синдромом Тернера / **Михеев Р.К.**, Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Панкратова М.С., Логинова Е.В. // Проблемы эндокринологии – 2023 - Т. 69 - № 6 - С. 113-120.

3. Особенности репликативных и биохимических аспектов старения у женщин при различных формах неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма / **Михеев Р.К.**, Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Волеводз Н.Н., Логинова Е.В. // Проблемы эндокринологии – 2023 - Т. 69 - № 3 - С. 90-102.

4. Репликативные и биохимические аспекты старения у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / **Михеев Р.К.**, Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Логинова Е.В. // Проблемы эндокринологии – 2023 - Т. 69 - № 2 - С. 92-98.

5. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин / Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., Кириллова К.И., **Михеев Р.К.**, Андреева Е.Н. // Профилактическая медицина – 2023 - Т. 26 - № 7 - С. 96-102.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

#### **На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Гродницкой Елены Эдуардовны, кандидата медицинских наук, врача-акушера-гинеколога Медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В.Ломоносова
2. Луниной Светланы Николаевны, кандидата медицинских наук, доцента

кафедры акушерства и гинекологии Института Хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

3. Есян Розы Михайловны, кандидата медицинских наук, заведующей терапевтическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Михеева Роберта Константиновича.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области гинекологической эндокринологии и геронтологии, по вопросам эстрогенного дефицита в исходе физиологической менопаузы, аутоиммунной и орфанной патологии. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке в области эндокринологии и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Ярмолинской Марии Игоревны являются следующие:

1. Андреева Е.Н., Юренева С.В., **Ярмолинская М.И.** Дополнительные преимущества менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном для сохранения здорового долголетия // Акушерство и гинекология. 2025. № 3. С.44-55.

2. **Ярмолинская М.И.**, Колошкина А.В. Алгоритм диагностики и лечения генитоуринарного менопаузального синдрома. // Акушерство и гинекология. 2024; 9 (Приложение): 22-36.

3. Закураева К.А., **Ярмолинская М.И.**, Винокуров А.Ю., Погонялова М.Ю. Новый метод лечения преждевременной недостаточности яичников, основанный на воздействии омавелоксолон (RTA 408) на митохондриальную функцию гранулёзных клеток // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73. - №6. – С. 53-66.

4. Закураева К.А., **Ярмолинская М.И.**, Адаменков Н.А., Потапова



Е.В. Усовершенствованный метод экспериментального моделирования преждевременной недостаточности яичников у крыс линии Wistar // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т.72. - №6. – С.55-62.

5. Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Закураева К.А. Преждевременная недостаточность яичников: генетические причины и тактика ведения пациенток (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т.70. №3. С. 75-91.

6. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(2):91-101.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Булгаковой Светланы Викторовны являются следующие:

1. Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Новикова О.А., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Космарева О.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 - го типа в практической деятельности врача-эндокринолога. Медицинский Совет. 2024;(6):226-233. <https://doi.org/10.21518/ms2024-206>

2. С.В. Булгакова, Е.В.Тренева, Д.П.Курмаев, Т.Н.Кузина, Н.А.Османова. Качество жизни у пожилых людей с тяжёлым постменопаузальным остеопорозом. Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики».2023;(3):234-247.

3. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Реализация региональной составляющей «Старшее поколение» Национального проекта «Демография» в Самарской области в 2021 г. Успехи геронтологии – Т.35. – N4 – 2022. С.584-585.

4. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Силютин М.В., Воронина Е.А., Ничик Т.Е. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3):308-321.

5. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Удалов Ю.Д., Тренева Е.В., Воронин Б.С., Борозенцев В.Ю. Особенности физических и функциональных параметров долгожителей на фоне старческой астении. Современные проблемы эндокринологии и медицинской статистики. 2022;(1):89-107.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. О.А.Кисляк, Т.Ю.Демидова, Т.О. Мышляева, Ф.О.Ушанова, С.Л.Постникова. Предиабет – состояние с высоким кардиометаболическим риском. Возможности диагностики и лечения // Лечебное дело. – Т3. – 2024.

2. Комиссарова А.А., Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю. Эффективность препаратов кальция и витамина D в профилактике постменопаузального остеопороза // Сборника тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. С.289. Москва, 2023.

3. Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и «окно возможностей» для их профилактики. FOCUS Эндокринология. 2023;4(2):19-29. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.

4. Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н. Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде. FOCUS Эндокринология. 2023;4(2):19-29. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-22>. EDN: OJWOOW

5. Долгова К.С., Демидова Т.Ю. Достоверность результатов FRAX у женщин с повторными переломами по данным клинической практики. V (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ» (Сборник тезисов), Москва, 22-25 сентября 2021 г.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:**

**разработана** научная концепция, позволившая выявить влияние заместительной терапии половыми стероидами у женщин на процесс укорочения длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) в процессе клеточного деления;

**доказано** наличие корреляционных взаимосвязей между репликативными маркёрами клеточного старения (ДТЛ), и выраженностью эстрогенного дефицита;

**предложены** гибридная методика исследования базальной ДТЛ которая может использоваться для решения вопроса об инициации заместительной терапии половыми стероидами у женщин.

**Теоретическая значимость** исследования обоснована тем, что:

доказано, что ДТЛ – это потенциальный косвенный предиктор ускоренного клеточного старения у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и синдрома Тернера,

применительно к проблематике диссертации **результативно использованы** методы количественной ПЦР в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии,

**изучены** длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) в группах пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и при синдроме Тернера, а также без репродуктивной патологии в анамнезе,

**раскрыты** особенности синдрома Тернера (45, X0), характеризующегося самыми короткими теломерами лейкоцитов и высокими биохимическими показателями коморбидного статуса пациенток,



**изложены факты**, подтверждающие, что эстроген-гестагенная терапия длительностью  $\geq 5$  лет по поводу физиологической менопаузы и ПНЯ не способствует укорочению длины теломер лейкоцитов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

**разработана и внедрена** методика исследования базальной длины теломер лейкоцитов с помощью комбинации количественной ПЦР в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии,

**определено** отрезное значение длины теломер лейкоцитов, являющееся показанием к инициации заместительной терапии половыми стероидами у женщин с СТ (45, X0).

Диссертационная работа Михеева Р.К. значительно расширяет современные представления о проблематике гериатрической настороженности у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма и может служить основой для дальнейших клинических исследований по указанной тематике в научно-исследовательских организациях.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим объемом данных клинико-лабораторных исследований, полученным с применением современного оборудования и методик, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

#### **Личный вклад соискателя**

состоит в непосредственном участии в планировании дизайна исследования и участии в проведении всех этапов исследования, включая анализ литературных данных, формирование выборки пациентов, сборе биологического материала для исследования, проведении инструментальных

исследований, обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов исследования. Автором осуществлялись систематизация и изложение результатов в виде публикаций, научных устных и постерных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В ходе защиты диссертации в рамках дискуссии соискателю были заданы вопросы, на которые Михеев Роберт Константинович ответил, приведя убедительную аргументацию.

Диссертация Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями 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 г № 1382. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению биомаркёров репродуктивно-клеточного старения и их взаимосвязи у женщин с физиологической менопаузой, преждевременной недостаточностью яичников и синдромом Тернера. Данное исследование важно для развития персонализированного подхода к ведению пациенток с эстрогенным дефицитом неятрогенного генеза.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 19 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Михееву Роберту Константиновичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 21 доктор наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета,  
академик РАН



Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Мазурина Наталия Валентиновна

«20» июня 2025 г.