

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор



М. И. Секачева

*apreия* 20 19 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гарифулловой Юлии Владимировны «**Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

#### Актуальность темы диссертации.

Диссертационная работа Гарифулловой Юлии Владимировны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящена изучению актуальной проблемы – оптимизации терапии диффузной мастопатии.

Несмотря на доступность методов ранней диагностики и успехи, достигнутые в фармакотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез, заболеваемость диффузной формой мастопатии продолжает

оставаться крайне высокой, особенно в группе женщин с сопутствующей гинекологической патологией. Отсутствие четких стандартов по лечению пациенток с диффузной мастопатией определяется прежде всего многофакторностью заболевания. В тоже время для акушер-гинеколога остается крайне актуальным выявление групп риска развития этой патологии и своевременная терапия, в связи с доказанной значимостью доброкачественных заболеваний молочных желез в развитии неопластических процессов.

Многочисленные исследования последних лет раскрыли роль дефицита витамина D, перешагнувшего порог пандемии, в патогенезе широкого спектра заболеваний помимо патологии костной системы: рак молочной железы и толстого кишечника, сердечно-сосудистые болезни, метаболический синдром, аутоиммунная патология, депрессивные состояния, гинекологические пролиферативные заболевания.

К известным механизмам действия витамина D, определяющим его антипролиферативный эффект относят снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов, инсулинзависимого фактора роста и гена, кодирующего фермент ароматазу, регулирующего синтез эстрогенов. Изучение роли полиморфизма генов системы витамина D раскрыло их роль в формировании низкой обеспеченности витамином D и генетической предрасположенности к раку молочной железы.

Ведущим фактором патогенеза доброкачественных заболеваний молочных желез является гиперэстрогемия, отсюда коррекция данного гормонального дисбаланса является основным механизмом профилактики и лечения доброкачественной патологии молочных желез.

Диссертационная работа представляет интерес для акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов, онкологов и освящает вопросы комплексного подхода к диагностике заболеваний молочных желез. Таким образом, научная проблема, сформулированная в диссертации является актуальной.

Поставленная автором цель – изучить влияние обеспеченности витамином D на клиническое течение диффузной мастопатии безусловно своевременна и актуальна. Сформулированные 4 задачи исследования соответствуют поставленной цели.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** Научная новизна в исследовании Гарифулловой Ю.В. заключается в изучении обеспеченности витамином D пациенток с диффузной формой мастопатии (ДФМ) и фибroadеномой молочных желез, а также ее влияния на клиническую картину заболевания, данные ультразвукового исследования, цифровой маммографии и гормональный профиль женщин.

На основании проведенной работы получены убедительные данные о высокой частоте дефицита витамина D у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез, не зависящего от фактора инсоляции и связанного со степенью выраженности болевого синдрома, высокой плотностью молочных желез, толщиной железистой ткани по данным ультразвукового исследования, уровнем пролактина в крови. Применение модели множественной логистической регрессии убедительно доказывает, что дефицит витамина D является таким же значимым достоверным фактором риска развития диффузной мастопатии, как и высокая плотность молочных желез и наличие гинекологической патологии.

Автором показано, что низкая обеспеченность витамином D у женщин с диффузной мастопатией генетически обусловлена и связана с полиморфизмами гена ядерного рецептора витамина D Fok I (-Met1Thr, rs2228570) и гена GC, кодирующего витамин D связывающий белок (rs2282679). Научно обоснована необходимость обследования пациенток с диффузной мастопатией для определения циркулирующей формы витамина и включение препаратов витамина D в комплексное лечение больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Показано, что уровень витамина D в крови не менее 43 нг/мл у пациенток с диффузной мастопатией обеспечивает купирование болевого синдрома, снижение

плотности молочных желез по результатам цифровой маммографии, толщины железистой ткани при ультразвуковом исследовании, а также уровня пролактина в крови.

**Значимость для науки и практики, рекомендации по использованию результатов.** Помимо высокой научной новизны, результаты исследования обладают достаточной практической значимостью. Обосновано включение витамина D в комплексную терапию ДФМ, что приводит к быстрому купированию болевого синдрома, снижению плотности молочных желез и может быть эффективным, безопасным методом лечения даже в виде монотерапии.

В связи с генетическими особенностями больных с диффузной формой мастопатии (связь низкого уровня витамина D с носительством генотипа TT (25,92%) полиморфизма Fok 1 (rs2228570) гена VDR и генотипа AC (36,98%) полиморфизма GC (rs2282679) обоснована необходимость постоянной пожизненной дотации витамином D этим пациентам.

Результаты проведенного исследования внедрены в работу и используются в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов гинекологического отделения и женской консультации №8 ГАУЗ «Клиническая больница №2» г. Казани, врачей диспансерно-профилактического отделения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ООО «Поликлиника профилактической медицины». Материалы исследования используются в учебно-методическом процессе кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Достоверность и обоснованность полученных в диссертационной работе данных, определяются глубоким анализом современной литературы по изучаемому

вопросу, научно-методической структурой исследования, достаточным объемом выборки пациенток, применением целого комплекса современных методик, включая генетический анализ, методов статистической обработки научных данных с помощью статистической среды R в программе RStudio.

**Оценка структуры диссертации, ее завершенность, публикации автора в печати.** Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Материал изложен грамотным литературным языком, легко читается. Группы обследованных женщин были сопоставимы по клинико-возрастным параметрам. Весь фактический материал представлен в таблицах и рисунках. Показаны особенности гинекологического статуса пациенток с оценкой болевого синдрома по шкале ВАШ при диффузной мастопатии, гормонального профиля, данных лучевых методов диагностики. Изучена обеспеченность витамином D пациенток с диффузной формой мастопатии и фиброаденомами молочных желез. Установлено, что эти женщины характеризуются достоверно ( $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$ ) низкой обеспеченностью витамином D по сравнению со здоровыми. При этом частота дефицита витамина D в группе с диффузной мастопатией составила – 66,3%, с фиброаденомой молочных желез – 45,2%, среди здоровых – 7,3%. При отсутствии влияния ( $p = 0,349$ ) возрастного фактора на обеспеченность витамином D среди всех обследуемых, уровень инсоляции достоверно повышал показатели витамина D в крови у здоровых и не оказывал значимого влияния на пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Автором определена роль генетических полиморфизмов системы витамина D в формировании низкой обеспеченности при диффузной мастопатии. Пациентки с ДФМ в 56% случаев имеют полиморфизмы, ассоциированные с низким уровнем витамина D в крови, при этом доказано,

что исследованные полиморфизмы не оказывают влияния на формирование генетической предрасположенности к диффузной мастопатии и фиброаденоме молочных желез.

В работе проведена оценка эффективности монотерапии витамином D при диффузной мастопатии и доказана ее высокая эффективность. Для оценки динамики проводимого лечения эффективным является анализ болевого синдрома, рентгенологической плотности молочных желез, толщины железистой ткани молочных желез по данным ультразвукового исследования. Ранжирование факторов риска диффузной мастопатии показало высокую значимость дефицита витамина D как одного из основных.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, согласуются с целью исследования и раскрывают поставленные задачи.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, выполненной по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

**Замечания к диссертационной работе.** В целом работа производит хорошее впечатление, написана грамотно, легко читается. Объем выполненных исследований достаточен, чтобы считать полученные данные достоверными. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гарифулловой Юлии Владимировны на тему: «Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.И. Мальцевой, содержащей новое решение

актуальной задачи – оптимизация методов лечения диффузной формы мастопатии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016), автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «акушерство и гинекология».

Отзыв о диссертационной работе Гарифулловой Ю.В. подготовлен доктором медицинских наук, член-кор. РАН Александром Давидовичем Макацария и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №... 9 от «26» сентября 2019

Рецензент: зав. кафедрой акушерства  
и гинекологии института здоровья детей  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
член-кор. РАН  
доктор медицинских наук

Александр Давидович Макацария

119991, Москва, ул. Трубецкая,  
д. 8, стр. 2  
8 (495) 609-14-00, [rectorat@mma.ru](mailto:rectorat@mma.ru)

Подпись А.Д.Макацария заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская



Председателю  
диссертационного совета Д 208.008.10  
при ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
Минздрава России  
доктору медицинских наук, профессору  
М.Е. Стаценко

Уважаемый Михаил Евгеньевич!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на Ваш запрос дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Гарифулловой Юлии Владимировны на тему: «Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п.24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич (119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4; +7(499) 248-05-53; e-mail: rektorat@mma.ru).

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор



М.И.Секачева



## В диссертационный совет Д 208.008.10

При федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д.1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Сокращенное наименование: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	РЕКТОР Петр Витальевич Глыбочко академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Секачева Марина Игоревна доктор медицинских наук Медицинские науки Профессор Проректор по научно-исследовательской работе федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Макацария Александр Давидович член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Кузнецова И.В. Лечебные и профилактические эффекты витамина D при гинекологических заболеваниях, связанных с избыточной пролиферацией / И. В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2018. - №4. – С.138-143. 2. Кузнецова И.В. Менопаузальный остеопороз и витамин D / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2018. - №8. – С.41-47. 3. Кузнецова И.В. Активные метаболиты витамина D в терапии менопаузального остеопороза / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2017. - №6. – С.26-34. 4. Мустафин Ч.Н., Кузнецова И.В. Современная диагностика заболеваний молочных желез / Ч.Н.

	<p>Мустафин, И.В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №11. – С.32-38.</p> <p>5. Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. - № 4. – Том 13. – С.63-70.</p> <p>6. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Боль в молочной железе: дифференцированный подход к ведению пациенток / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // CONSILIUM MEDICUM. – 2016. – Том 18. - №6. – С.74-76.</p> <p>7. Игнатко И.В. Значение дефицита витамина D в развитии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода: возможности прогнозирования и профилактики / И.В. Игнатко, М.М. Мирющенко, Н.Г. Попова и др. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19. - №10. – С.81-85</p> <p>8. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы / Н.В. Меладзе, М.А. Шария, Д.В. Устюжанин, С.К. Терновой // Вестник радиологии и рентгенологии. – 2018. – Том 99. - №1. – С.13-22</p> <p>9. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Антирак для женщин: как предотвратить, обнаружить и вылечить рак груди / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов // Монография. – 2014. – М.: АСТ. – 207.с.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д.8, стр. 2
Телефон	8 (495) 609-14-00
e-mail	<a href="mailto:rektorat@mma.ru">rektorat@mma.ru</a>
Web-сайт	<a href="https://sechenov.ru">https://sechenov.ru</a>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научно-исследовательской работе  
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России  
 (Сеченовский Университет)  
 доктор медицинских наук, профессор



*Секачева*

М.И.Секачева