

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Овсянниковой Тамары Викторовны на диссертационную работу Гарифулловой Юлии Владимировны на тему «Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Частота доброкачественных заболеваний молочных желез у пациенток гинекологической клиники колеблется в широких пределах, составляя 36-95%. В настоящее время ученые неоднозначно оценивают роль доброкачественных заболеваний молочных желез в развитии их онкологических заболеваний. Тем не менее, мастопатия, мастодиния, повышение плотности тканей молочной железы и ряд других состояний, большинством маммологов и онкологов рассматриваются, как вероятные факторы риска развития рака молочной железы (РМЖ).

Согласно статистическим данным 2016 года, РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения Российской Федерации (20,9%) и наиболее частой причиной смертности. Многочисленные фундаментальные исследования последних лет показали общность некоторых звеньев патогенеза доброкачественных заболеваний и РМЖ, что определяет необходимость поисков новых методов терапии доброкачественных заболеваний, которые помогут решить проблемы онкопрофилактики у данного контингента больных.

Многочисленными научными и клиническими исследованиями было показано, что дефицит витамина D на сегодняшний день имеет характер пандемии и ассоциирован с целым кругом заболеваний: патология сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, метаболический синдром, психические нарушения, иммунные заболевания, пролиферативные заболевания матки и придатков, патология беременности. Значительная доказательная база подтверждает связь дефицита витамина D и

неопластических процессов различной локализации, и в первую очередь, с РМЖ и раком толстого кишечника. Одним из механизмов реализации протективного эффекта витамина D при РМЖ является подавление экспрессии эстрогеновых рецепторов, инсулинзависимого фактора роста, гена кодирующего фермент ароматазу, участвующего в биосинтезе эстрогенов и активности металлопротеиназ, осуществляющих растворение межклеточного матрикса. При этом показано, что одной из основных причин дефицита витамина D является генетический полиморфизм генов системы витамина D. Рекомендованные целевые уровни витамина D основаны, в первую очередь, на исследованиях посвященных патологии костной ткани и ориентированы на снижение риска переломов. При этом согласно клинических рекомендаций, принятых в Российской Федерации широкий скрининг уровня витамина D в популяции не показан, и ограничен четким перечнем нозологий куда не входит патология молочных желез.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Гарифулловой Юлии Владимировны, направленная на изучение роли витамина D в этиологии и патогенезе доброкачественных заболеваний молочных желез и разработку эффективных методов лечения данного состояния является актуальной и своевременной.

Цель исследования: определить влияние обеспеченности витамином D на течение диффузной мастопатии и фиброаденом молочных желез у женщин и обосновать применение витамина D для лечения больных. - сформулирована четко.

Задачи исследования: конкретны, определяют логичный дизайн исследования, что позволило автору решить поставленную цель.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Работа выполнена в рамках направления Казанской Государственной Медицинской Академии - филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Совершенствование способов профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность определяются достаточным количеством наблюдений, правильным формированием групп исследования в соответствии с поставленными задачами и принципами доказательной медицины, а также использованием современных методов обследования больных. Сформулированные в диссертационном исследовании Ю.В. Гарифулловой научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на грамотном статистическом анализе достоверных фактических данных, результаты которого представлены в таблицах и рисунках. Способ представления статистических данных соответствует международным требованиям оформления статистических данных.

Автором избран последовательный принцип диссертационного исследования: сбор и анализ данных литературы отечественных и международных баз данных по проблеме доброкачественных заболеваний молочных желез и связи дефицита витамина D с этими заболеваниями; формирование групп исследования – основной (с патологией молочных желез) и группы сравнения (здоровые женщины) с изучением клинических особенностей течения диффузной формы мастопатии и фиброаденом молочных желез; определение влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на формирование генетической предрасположенности к доброкачественным заболеваниям молочных желез и уровень циркулирующей формы витамина D; изучение эффективности лечения витамином D диффузной формы мастопатии.

Выводы работы полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения, выносимые на защиту раскрыты соискателем полностью.

Научная и практическая ценность, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Ю.В. Гарифуллова впервые уточнила особенности клинического течения доброкачественных заболеваний молочных желез, имеющих значение в патогенезе заболеваний. Впервые изучена и доказана низкая обеспеченность витамином D у пациенток с диффузной формой мастопатии и фиброаденомами молочных желез, при этом выявлено отсутствие влияния фактора инсоляции на обеспеченность витамином D у данной категории лиц. У пациенток с диффузной формой мастопатии показана связь дефицита витамина D с высокой плотностью молочных желез, повышенным уровнем пролактина, выраженностью болевого синдрома.

Соискателем впервые изучена связь генетических полиморфизмов генов системы витамина D и доброкачественных заболеваний молочных желез: выявлено отсутствие влияния изученных полиморфизмов на формирование генетической предрасположенности к доброкачественным заболеваниям молочных желез и раскрыт вклад генетических факторов в низкую обеспеченность витамином D у пациенток с диффузной формой мастопатии. Впервые проведена оценка эффективности терапии диффузной формой мастопатии витамином D. Для прогнозирования риска развития диффузной мастопатии была построена модель множественной логистической регрессии, где было показано, что низкая обеспеченность витамином D является достоверным самостоятельным фактором риска диффузной формы мастопатии.

Практическая значимость диссертационной работы Ю.В. Гарифулловой определяется выявленными клиническими особенностями доброкачественных заболеваний молочных желез, позволяющими сформировать группы риска развития и прогрессирования диффузной формы мастопатии и фиброаденом молочных желез. Представлена четкая зависимость клинических, маммографических, ультразвуковых и гормональных особенностей течения доброкачественной патологии молочных желез от уровня обеспеченности витамином D. Изучение

влияния генетических полиморфизмов генов системы витамина D позволяет разработать персонализированную тактику ведения пациенток с диффузной формой мастопатии. Применение витамина D в лечении диффузной формы мастопатии позволяет добиться существенного улучшения клинического течения заболевания, что определяет необходимость включения препаратов витамина D в комплексную терапию заболевания. Разработанная схема обследования и лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез используется в практической деятельности ряда ведущих медицинских учреждений г. Казани. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты проведенного исследования имеют большую практическую значимость для специалистов амбулаторного и стационарного звена: гинекологов женских консультаций и гинекологических стационаров, врачей различных методов диагностики (ультразвуковая диагностика и маммографическое исследование), врачей онкологов, терапевтов, эндокринологов, ревматологов. Доказанная связь дефицита витамина D и доброкачественной патологии молочных желез определяет вектор диагностической поиска при выявлении дефицита витамина D среди женщин репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода. Практическому здравоохранению предложена тактика круглогодичной дотации витамина D в случаях диагностики низкой его обеспеченности пациенткам с диффузной формой мастопатии и фиброаденомами молочных желез, а также показана возможность снижения уровня пролактина на фоне терапии витамином D.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность и качество оформления.

Диссертационная работа Ю.В. Гарифулловой представлена в традиционном стиле. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа изложена на 157 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 81 рисунком. Список литературы содержит 223 источника, из которых 81 – отечественные, 142 – зарубежные.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Также изложены научная новизна, практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Задачи, поставленные диссертантом, соответствуют цели исследования.

В литературном обзоре подробно раскрыты проблемы этиологии и патогенеза диффузной формы мастопатии, современные способы диагностики и лечения. Автором глубоко раскрыта роль дефицита витамина D в патогенезе патологии молочных желез, при этом рассмотрены основные механизмы действия витамина в ткани молочной железы. С учетом современных исследований раскрыты перспективы использования витамина D при патологии молочных желез. В целом обзор литературы позволяет сформировать полное представление изучаемой проблемы и определить задачи выполненного исследования.

Во 2-ой главе, посвященной материалам и методам исследования представлены группы исследования, критерии их формирования, методы клинического исследования, материалы и методы генотипирования, методы статистической обработки материалов. Достаточный объем исследования позволяет говорить о высокой достоверности полученных результатов, а представление результатов статистической обработки соответствует современным международным методам статистической обработки.

В 3-ей главе, посвященной клинической характеристике пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез и здоровых женщин выявлены анамнестические факторы, повышающие риск доброкачественных заболеваний молочных желез: неопухоловые заболевания матки и высокая частота искусственного прерывания беременности. Определены основные клиничко-лабораторные характеристики пациенток с диффузной формой мастопатии: умеренный болевой синдром по шкале ВАШ, высокая плотность молочных желез по данным рентгеновской маммографии, увеличение толщины железистой ткани, определяемой методом ультразвукового исследования молочных желез. Анализ гормонального статуса пациенток с диффузной мастопатией выявил стабильно повышенный уровень пролактина по сравнению со здоровыми женщинами, для которых характерно постепенное снижение данного показателя с возрастом. Другой отличительной особенностью пациенток с ДФМ было наличие более низкого уровня прогестерона в возрасте до 30 лет. Доказана высокая достоверность связи повышенного уровня пролактина со степенью выраженности болевого синдрома и высокой рентгенологической плотностью молочных желез.

В 4-ой главе, посвященной обеспеченности витамином D женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез проведен подробный анализ обеспеченности витамином D у пациенток с диффузной формой мастопатии и фиброаденомой молочных желез в зависимости от возраста и уровня инсоляции и связи уровня витамина D с клинической картиной заболевания, данными ультразвукового исследования, цифровой маммографии и гормонального профиля. Установлено, что пациентки с ДЗМЖ характеризуются низкой обеспеченностью витамином D. При этом более половины женщин (66,3%) с диффузной формой мастопатии имеют дефицит витамина D, а каждая 10-я женщина – глубокий дефицит витамина D. Установлено, что фактор инсоляции не оказывает влияния на обеспеченность витамином у женщин с ДЗМЖ в отличии от здоровых женщин, где круглогодичные колебания уровня витамина определяются фактором

инсоляции. Полученные результаты показали отсутствие достоверного влияния возрастного фактора у всех обследованных лиц в возрасте до 50 лет.

Корреляционный анализ убедительно доказал, что дефицит витамина D имеет достоверную связь с повышенным уровнем пролактина, выраженностью болевого синдрома, увеличением толщины железистой ткани и высокой плотностью молочных желез и, таким образом, определяет особенности клинического течения заболевания.

В 5-ой главе раскрыто значение генетических полиморфизмов системы витамина D у пациенток с ДЗМЖ. Показано что полиморфизмы в генах ядерного рецептора витамина D (*VDR*, *FokI* полиморфизм, rs2228570), микросомальной гидроксилазы *CYP2R1* (полиморфизм rs2060793) и гена, кодирующего витамин D связывающий белок– *GC* (rs2282679) с одинаковой частотой встречаются в исследованных группах и не оказывают влияния на формирование генетической предрасположенности к ДЗМЖ.

Изучение связи уровня витамина D и исследованных полиморфизмов показало, что у пациенток с диффузной формой мастопатии дефицит витамина D ассоциирован с генотипом TT *FokI* (rs2228570) полиморфизма гена *VDR* и генотипом AC полиморфизма *GC* (rs2282679). При этом более половины пациенток с ДФМ имели сочетания генотипов, ассоциированных с низким уровнем витамина D (56%). У здоровых женщин достоверная связь низкого уровня витамина D была обнаружена только при генотипе AC полиморфизма *GC* (rs2282679), сочетания генотипов, ассоциированных с низким уровнем витамина D выявлены у 37% женщин.

В 6-ой главе проведена оценка эффективности лечения диффузной формы мастопатии витамином D. Показано, что ежедневная доза 5000 МЕ в сутки в течение 2 месяцев у пациенток с исходным дефицитом и 1 месяца с исходной недостаточностью витамина D обеспечивает нормализацию уровня витамина. Последующий перевод на поддерживающую дозу 2000 МЕ в течение 4-5 месяцев позволяет сохранить достигнутый уровень показателя. Доказано, что на фоне монотерапии витамином D происходит купирование болевого

синдрома, уменьшение толщины железистой ткани и выраженности кистозного компонента, рентгенологической плотности молочных желез, показателя пролактина. Анализ уровня витамина D у пациенток со снижением плотности молочных желез по данным маммографии показал, что целевым значением витамина необходимым для снижения рентгенологической плотности молочных желез является уровень не менее 43 нг/мл.

С помощью метода множественной логистической регрессии автором проведена оценка факторов риска развития диффузной формы мастопатии. Показано, что к значимым факторам риска развития ДФМ относятся уровень витамина D, плотность молочной железы (ACR) и наличие гинекологической патологии.

Обсуждение результатов диссертационного исследования показывает, что выполненная работа посвящена актуальной проблеме современной медицины – профилактике и лечению доброкачественных заболеваний молочных желез, что является основой онкопрофилактики женского населения.

В заключении представлены выводы, даны практические рекомендации, описаны перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат последовательно и в полном объеме раскрывает основные положения и содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, диссертация Гарифулловой Юлии Владимировны: «Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – лечение женщин с диффузной формой мастопатии, как основа профилактики рака молочной железы. По актуальности, новизне исследования и научно-практической значимости полученных результатов, выводов и рекомендаций, представленная работа соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней»

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №1024 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Гарифуллова Юлия Владимировна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины факультета
повышения квалификации медицинских
работников медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы
народов» Министерства образования и науки
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.01 –
Акушерство и гинекология)

Овсянникова

Овсянникова Тамара Викторовна

Подпись д.м.н., профессора Т.В. Овсянниковой заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
университет дружбы народов» Министерства
образования и науки Российской Федерации
профессор

08.04.2019



Савчин

Савчин Владимир Михайлович

117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Телефон: 8(495) 434-53-00;
E-mail: rector@rudn.ru

С В Е Д Е Н И Я

об официальном оппоненте по диссертации Гарифулловой Юлии Владимировны «Клиническое значение витамина D в течении и прогрессировании мастопатии у женщин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности кафедры)	Шифр специальности и отрасли науки	Список основных публикаций оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 10 публикаций)
Овсянникова Тамара Викторовна	08.07.1946 г. РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института	Доктор медицинских наук 14.01.01 Акушерство и гинекология	Профессор по кафедре 14.01.01 Акушерство и гинекология	14.01.01 Акушерство и гинекология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез антипролиферативная терапия / РМЖ. Мать и дитя. - 2018. - №1. - С.67-70 2. Овсянникова Т.В. Факторы риска доброкачественных заболеваний молочных желез. «Медицина молочной железы и гинекологические болезни» (под ред. Радзинского В.Е.) Status Praesens. М. 2017. с.223-264 3. Овсянникова Т.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочных желез. «Медицина молочной железы и гинекологические болезни» (под ред. Радзинского В.Е.) Status Praesens. М. 2017. с.265-302 4. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез. «Национальное руководство. Гинекология» (под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т. и др.). М. ГЭОТАР.М.2017. с.979-988 5. Овсянникова Т.В. Программа обследования и лечения пациенток с заболеваниями молочных желез в практике акушера-гинеколога. Гинекология, 2017, т.19, №1, с.37-41

					<p>6. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике // Consilium Medicum. - 2017. - Т.19 - №6. - С. 62-65</p> <p>7. Владимирцев В.А. Овсянникова Т.В. Корженкова Г.П. Повышение квалификации врачей акушеров-гинекологов по маммологии в автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Мосмед». Современные исследования социальных проблем. 2017. Том 8. № 7. с.82-102.</p>
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Официальный оппонент: профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Овсянникова

Овсянникова Тамара Викторовна

Проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» профессор

Кирибаев

Кирибаев Нур Серикович

Подпись д.м.н., проф. Т.В. Овсянниковой заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства образования и науки Российской Федерации профессор



Савчин Владимир Михайлович

117198 г. Москва ул. Миклухо Маклая д.6.
телефон: 8(495) 434-53-00;
E-mail:rector@rudn.ru

Председателю
Диссертационного совета
Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

Я, Овьянникова Тамара Викторовна, выражаю свое согласие выступить официальным оппонентом по диссертации Гарифулловой Юлии Владимировны на тему «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.

Подтверждаю, что не являюсь государственным (муниципальным) служащим, выполняющим работу, которая влечет за собой конфликт интересов, способных повлиять на принимаемые решения по вопросам государственной научной аттестации, членом Комиссии, членом экспертных советов, членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите, научным руководителем соискателя ученой степени, соавтором соискателя ученой степени по опубликованным работам по теме диссертации, а также работником (в том числе работающим по совместительству) организаций, где выполнялась диссертация или работает соискатель ученой степени, его научный руководитель или научный консультант, а также где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соискателем).

Профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации
медицинских работников медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Овьянникова Тамара Викторовна

29.01.2019г.