

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича на диссертационную работу 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

### **Актуальность исследования**

Профилактика, диагностика и лечение мастопатии является актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии. Это обусловлено, прежде всего, тем, что ряд форм заболевания являются факторами риска развития рака молочной железы, - наиболее частого злокачественного новообразования женского населения. Известно, что в механизме развития мастопатии существенную роль играет дисфункция яичников, нарушение рецепции тканей к половым стероидным гормонам, изменение васкуляризации органа, а также нарушение экспрессии факторов, вовлечённых в процессы пролиферации и апоптоза клеток. К настоящему времени разработаны подходы к консервативному, в том числе гормональному, лечению мастопатии, хирургические методики при локализованных формах заболевания. Однако многие направления лечения мастопатии являются симптоматическими, часто носят эмпирический характер. При этом частота рака молочной железы продолжает возрастать, что свидетельствует об отсутствии дифференцированной стратегии его первичной профилактики, в том числе в рамках диагностики и лечения мастопатии. В этом плане настоящее диссертационное исследование является актуальным и важным как с научной, так и с практической точек зрения. Действительно, в течение последних лет было показано, что в

механизмах развития гиперпластических процессов и рака молочной железы может играть витамин D. Считается, что это обусловлено комплексным характером его биологических эффектов на экспрессию генов, вовлечённых в иммунитет, регуляцию пролиферации, апоптоза и дифференцировки клеток, ангиогенез, внегонадный синтез эстрогенов, а также экспрессию эстрогеновых рецепторов. Однако не было установлено какое влияние имеет обеспеченность организма витамином D на клиническое течение мастопатии, на характеристики ткани органа, полученные при маммографическом исследовании, а также не было известно как влияет применение витамина D с целью коррекции его недостаточности на интенсивность масталгии и биометрические ультразвуковые характеристики паренхимы молочных желёз.

### **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**

Достоверность и обоснованность исследования определена корректным планом (дизайном) его выполнения, достаточным количеством обследованных пациенток (134 пациентки с доброкачественными заболеваниями молочных желёз, 124 женщины без патологии молочных желёз), современными методами исследования, а также корректной статистической обработкой полученных данных.

Все задачи исследования соответствуют его цели.



Выводы диссертации, положения, выносимые на защиту, соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Методы исследования включали в себя рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование молочных желёз, метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах для определения уровня в сыворотке крови циркулирующей формы витамина D; иммуноферментный анализ для определения концентрации пролактина, прогестерона и тиреотропного гормонов. Генотипирование образцов проводили методом ПЦР в реальном времени; для выделения ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови использовали метод ускоренного лизиса. Проведено также гистологическое исследование тканей молочной железы, полученных в результате секторальной резекции.

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

В настоящем исследовании впервые обоснована концепция роли витамина D в механизме развития доброкачественных заболеваний молочных желёз. В частности, выявлено, что женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желёз имеют низкую обеспеченность витамином D в крови (дефицит установлен у 66,3% пациенток при диффузной мастопатии и у 45,2% - при фиброаденоме молочных желёз; недостаточность определена у 31,5% больных диффузной мастопатией и у 52,4% - с фиброаденомой). При этом выраженный дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) выявлен у каждой десятой больной.

Доказано, что дефицит витамина D у больных с диффузной мастопатией имеет отрицательную корреляцию со степенью выраженности болевого синдрома, высокой рентгенологической плотностью молочных желёз и увеличением толщины фиброгландулярной зоны, а также уровнем в сыворотке крови пролактина.

В работе определены полиморфизмы генов, вовлечённых в реализацию биологических эффектов витамина D (рецептора витамина D; гена, кодирующего витамин D-связывающий белок) у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз и низким уровнем витамина D. Так, полиморфизм Fok 1 (rs2228570) гена рецептора витамина D (VDR) оказывает достоверное влияние на уровень витамина D в крови у пациенток с диффузной формой мастопатии: гомозиготные носительницы минорного аллеля TT (25,9% больных) характеризовались достоверно более низкой обеспеченностью витамином D по сравнению с генотипом CC (35,8% больных). Причем у пациенток с фиброаденомой и у здоровых женщин влияния полиморфизма Fok 1 на уровень витамина D в крови не выявлено.

Достоверно более низкие значения витамина D в крови имели также носители гетерозиготного генотипа AC полиморфного локуса GC (rs2282679), гена, кодирующего витамин D связывающий белок, среди здоровых – у 38,6% и больных с диффузной мастопатией – у 37% по сравнению с гомозиготным генотипом AA у 55,4% и 54,8% соответственно. Общая доля больных с ДФМ, носительниц сочетаний генотипов, ассоциированных с низким уровнем витамина D, составила 56%.

Доказана высокая эффективность лечения витамином D диффузной формы мастопатии, заключающаяся в уменьшении болевого синдрома, снижении рентгенологической плотности молочных желёз, нормализации ультразвуковой картины заболевания, уменьшении уровня пролактина в крови. Так, при монотерапии витамином D через 1 месяц лечения зафиксировано снижение болевого синдрома по шкале ВАШ на 3 балла, через 6 месяцев отмечено уменьшение толщины фиброгландулярной зоны в среднем на 2,9 мм, кистозного компонента у 69,4% женщин по данным ультразвукового исследования и плотности молочной железы у 66,7% женщин.



## **Практическая значимость**

Результаты исследования имеют высокую практическую значимость.

Определены дополнительные показания для комплексного обследования молочных желёз у пациенток с дефицитом витамина D.

Сформулирован новый способ и протокол лечения диффузной мастопатии с использованием витамина D.

Установлен целевой уровень витамина D, необходимый для обеспечения снижения плотности ткани молочной железы (43 нг/мл).

Определены генетические маркёры, ассоциированные с низким уровнем витамина D у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желёз.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные результаты исследования внедрены в работу ООО «Поликлиника профилактической медицины», гинекологического отделения и женской консультации №8 ГАУЗ «Клиническая больница №2», диспансерно-профилактического отделения ГАУЗ «РКОД МЗ РТ», а также включены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты исследования могут быть внедрены в практическую работу гинекологических отделений, женских консультаций, а также в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских вузов.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность и качество оформления**

Диссертация изложена в традиционной форме и содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы,

практические рекомендации, указатель литературы. Работа представлена на 157 страницах текста компьютерного набора, иллюстрирована 39 таблицами и 81 рисунком. Библиографический указатель включает 223 источника литературы, из них 81 отечественных и 142 иностранных автора.

В главе «Обзор литературы» излагаются вопросы этиологии, патогенеза диффузной формы мастопатии, современные способы диагностики и лечения; приведены современные сведения о роли дефицита витамина D в патогенезе заболеваний молочных желез.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн работы, описание принципа формирования групп пациенток, а также применяемые методы исследования (клинические, ультразвуковые, рентгенологические, биохимические, генетические, морфологические, статистические).

В главе, посвященной клинической характеристике групп обследованных пациенток, представлены клинико-anamnestические данные, результаты ультразвукового, рентгенологического исследования молочных желез, а также данные гормонального метода.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена результатам обеспеченности витамином D пациенток обследованных групп.

В пятой главе излагаются результаты генетического тестирования пациенток обследованных групп.

Шестая глава посвящена оценке 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. При этом последующий перевод на поддерживающую дозу 2000 МЕ в течение 4-5 месяцев позволяет сохранить достигнутый уровень показателя. 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.

В главе «Обсуждение результатов» автор подробно анализирует полученные результаты, формулирует новую концепцию механизма развития заболевания и возможные пути его коррекции.

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

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

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 – в зарубежной печати.

Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Заключение**

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 – разработка нового метода лечения диффузной мастопатии с применением витамина D.

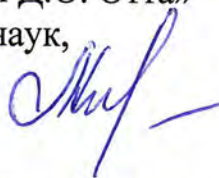
По актуальности, новизне исследования и научно-практической значимости полученных результатов, выводов и рекомендаций, представленная работа соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства 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:**

Врио директора ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
член-корр. РАН, доктор медицинский наук,  
профессор



Игорь Юрьевич Коган

e-mail: [ikogan@mail.ru](mailto:ikogan@mail.ru)

(шифр специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология)

**Адрес организации:**

199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д.3  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
тел/факс: +7(812) 328-23-61  
e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)

**Подпись член-корр.РАН, доктора медицинских наук, профессора  
Когана Игорь Юрьевича заверяю.**

Ученый секретарь ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»,  
к.м.н.



Р.В. Капустин

*22.04.2019г.*



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

Я, Коган Игорь Юрьевич, 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).

Врио Директора  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
Председатель Ученого совета,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор



Игорь Юрьевич Коган  
Ф.И.О.

e-mail: [ikogan@mail.ru](mailto:ikogan@mail.ru)  
(шифр специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология)

Адрес организации:  
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
тел/факс: +7(812) 328-23-61  
e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича заверяю:

Начальник отдела кадров  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»



(подпись)

Е.А.Семенова  
Ф.И.О.

**Сведения о Когане Игорь Юрьевиче, докторе медицинских наук, профессоре,  
выступающем официальным оппонентом по диссертации Гарифулловой Юлии Владимировны**

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, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Список основных публикаций по теме диссертации (за последние 5 лет)
Коган Игорь Юрьевич	08.11.1968, Российская Федерация	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», врио директора, председатель ученого совета	доктор медицинских наук, 14.01.01 – акушерство и гинекология	профессор по специальности "Акушерство и гинекология"	14.01.01 – акушерство и гинекология	– Мусина Е.В., <b>Коган И.Ю.</b> , Боровик Н.В. Состояние молочных желез у женщин с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67, № 3. – С.38-43 – Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., <b>Коган И.Ю.</b> Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины / // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67, № 3. – С.4-19. – Мусина Е.В., <b>Коган И.Ю.</b> Влияние метформина на течение фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с инсулинорезистентностью // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т.14, – №3. – С.19-24 – Мусина Е.В. <b>Коган И.Ю.</b> Мастопатия: патогенез и возможность коррекции // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10 – С.33-38. – Мусина Е.В., <b>Коган И.Ю.</b> Тактика ведения больных с мастопатией // Consilium Medicum. – 2014. – Т.16, №6. – С.78-82

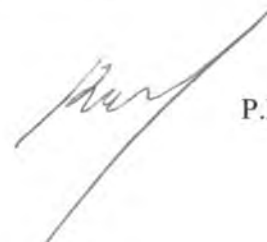
Врио Директора  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»  
член-корр. РАН д.м.н. профессор



И.Ю.Коган

Подпись руки врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»,  
председателя Ученого совета, член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана И.Ю. удостоверяю

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»  
к.м.н.



Р.В.Капустин

