

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, проректора по лечебной работе и последипломному обучению ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Крутовой Виктории Александровны на диссертационную работу Салимовой Мадинабону Долимжон кизи «Снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: распространенность, факторы риска и диагностические маркеры», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Актуальность бесплодия бесспорна. По определению ВОЗ (1986г.) бесплодным считается брак, в котором, несмотря на регулярную половую жизнь без применения противозачаточных средств, у женщины не возникает беременности в течение одного года при условии, что супруги находятся в детородном возрасте. В XXI веке бесплодный брак является значимой медико-социальной проблемой. Частота бесплодия достигает 20%. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что с каждым годом увеличивается процент женщин старшего репродуктивного возраста (35-38 лет), обращающихся в центры ЭКО с целью лечения бесплодия. Доля таких пациенток достигает 40%. Как правило, данная возрастная категория женщин имеет сниженный овариальный резерв. Овариальный резерв – функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки. Полноценный овариальный резерв в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции и определяет успешность таких программ. В настоящее время одной из главных проблем, препятствующих высокой эффективности программ ВРТ является низкий овариальный резерв. С целью оценки овариального резерва в настоящий момент используются следующие методы: клинические данные (возраст, оперативные вмешательства на яичниках, наличие гинекологических, соматических заболеваний, длительность менструального цикла, действие повреждающих факторов внешней среды); гормональные тесты (базальные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, ингибина В, уровень антимюллера гормона (АМГ), ультразвуковые тесты (измерение объема яичников, определение количества антральных фолликулов). При

этом наиболее значимыми факторами выступают возраст женщины, оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе. Уровень АМГ и количество антральных фолликулов (КАФ). Недавние исследования в области протеомики репродуктивных нарушений продемонстрировали роль глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), церулоплазмينا и комплемента С3 как потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности, однако имеющиеся данные об участии этих белков в развитии эстрогенного дефицита получены преимущественно при бесплодии или в постменопаузе, что определяет необходимость дальнейших исследований. Учитывая вышеизложенное, поиск путей эффективной ранней доклинической диагностики снижения овариального резерва с целью сохранения репродуктивного потенциала остается чрезвычайно актуальной задачей современной медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации высокая, обусловлена достаточным количеством исследований, высоким методическим уровнем: проведено масштабное кросс-секционное исследование, в неселективной популяции, в котором приняли участие 1120 женщин репродуктивного возраста от 18 до 39 лет. После оценки критериев включения и исключения были выявлены женщины со снижением овариального резерва ($n = 112$), в том числе с преждевременной овариальной недостаточностью ($n = 2$). В группу сравнения ($n = 752$) вошли участницы исследования, не имеющие верифицированного снижения овариального резерва по данным ультразвукового исследования органов малого таза, а именно – КАФ. Для решения поставленных задач, в рамках исследования женщинам проведено: анкетирование, с оценкой симптомов дефицита эстрогенов, общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровней биохимических и гормональных показателей крови, проведена корректная статистическая обработка.

Научная новизна

Автором, впервые установлена распространенность сниженного овариального резерва по данным КАФ и АМГ, и ПНЯ при активном выявлении в популяции женщин репродуктивного возраста в основных этнических группах Прибайкальского региона. Впервые определены диагностически значимые пороговые значения количества антральных фолликулов для раннего, доклинического, выявления снижения уровня АМГ у женщин репродуктивного возраста с учетом этнической принадлежности.

Впервые обнаружено повышение концентраций церулоплазмينا и комплемента С3, и определены их пороговые значения, ассоциированные со снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста на доклиническом этапе. Выявлено, что основными факторами риска снижения показателей овариального резерва у женщин Прибайкалья, наряду с возрастом, являются: принадлежность к европеоидно-азиатской группе, индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м², паритет и возраст начала нарушений менструального цикла.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В результате проведенного исследования дано обоснование новым подходам в оценке ультрасонографических характеристик фолликулярного аппарата яичников женщин репродуктивного возраста как маркеров доклинической формы преждевременного снижения овариального резерва с учетом этнической принадлежности. Определены пороговые уровни концентраций биохимических маркеров воспаления – комплемента С3 и церулоплазмينا – для доклинической диагностики снижения показателей овариального резерва, в том числе – с учетом возраста и этнической принадлежности. На основании результатов исследования разработан и внедрен регистр пациенток со сниженным овариальным резервом. Результаты могут быть применены в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и гинекологических стационаров, а также – в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, эндокринологии, а также – в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом

Диссертация изложена на 139 листах машинописного текста и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, алгоритмов определения групп риска по снижению овариального резерва, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 12 рисунками. Библиографический список состоит из 256 наименований (41 отечественных и 215 зарубежных).

Во введения автор обосновывает актуальность темы исследования, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формирует цель и задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Цель

исследования сформирована корректно, задачи соответствуют поставленной цели.

В первой главе «Обзор литературы» приведены современные данные о СОР и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), диагностических консенсусах, распространенности, факторов риска, этиологии и патогенезе, клинике, о возможностях диагностики снижения овариального резерва, а также поиску новых биохимических маркеров СОР. Обзор литературы в полной мере обосновывает актуальность и новизну темы диссертационной работы.

Во второй главе работы «Объекты и методы исследования» дается полная характеристика дизайна исследования, с подробными схемами и описанием этапов исследования. Также автор подробно раскрывает суть каждого примененного метода. Методики исследования отличаются современностью и адекватностью задачам, поставленным в работе.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Результаты представлены в таблицах и рисунках, что облегчает понимание, подробно даны характеристики сравниваемых групп. В главе 4 излагается основное содержание работы, и обсуждаются полученные результаты с привлечением данных других исследователей.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах, соответствуют поставленным задачам. Алгоритмы определения групп риска даны в виде схемы и понятны. Список сокращений сформирован по алфавиту, содержит все встречаемые аббревиатуры. Список литературы содержит 256 источников и включает авторитетные международные и российские работы последних лет.

Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме опубликовано 8 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 4 работы в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus; 2 научные публикации, индексируемые в международной базе Web of Science, 2 – в издании РИНЦ. Зарегистрирована 1 база данных.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Представленная на официальный отзыв диссертационная работа Салимовой М.Д. на тему «Снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: распространенность, факторы риска и диагностические маркеры» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, результаты которой обеспечивают решение важной задачи фундаментальной и практической медицины в области акушерства и гинекологии – сохранение и реализация репродуктивного потенциала женщин. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформированные в диссертации, являются оригинальными, обоснованными, достоверными. По своей актуальности, методическому обеспечению, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 "Положения о присуждении ученых степеней" утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявленным ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а её автор Салимова Мадинабону Долимжон кизи заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России № 1 от 9 января 2020г.), необходимым для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Официальный оппонент:

Проректор по лечебной работе
и постдипломному обучению,
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук

(специальность: _____)

3.1.4. Акушерство и гинекология)

 В.А.Крутова



Адрес служебный: 350063, Краснодарский край,

г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

Тел.: +7 (861) 268-36-84, +7 (861) 268-55-24; Факс: +7 (861) 268-55-24

Е-mail университета: corpus@ksma.ru