

СВЕДЕНИЯ

о результатах публичной защиты

Фроловой Наталии Ивановны

1. Фролова Наталия Ивановна.
2. Диссертация на тему: «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленная в диссертационный совет для защиты по специальности: 14.01.01 – Акушерство и гинекология.
3. На заседании 25.06.2020 г. диссертационный совет Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» принял решение присудить Фроловой Наталии Ивановне учёную степень доктора медицинских наук.
4. Фамилии и инициалы членов диссертационного совета, присутствовавших на его заседании при защите диссертации: д.м.н., профессор Протопопова Н.В. (председатель заседания); д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН Рычкова Л.В.; д.б.н., Гребенкина Л.А. (ученый секретарь); д.м.н., профессор Астафьев В.А.; д.м.н., профессор Белокриницкая Т.Е.; д.м.н. Баирова Т.А.; д.м.н. Бугун О.В.; д.б.н., профессор Гутник И.Н.; д.б.н. Даренская М.А.; д.м.н. Данусевич И.Н.; д.м.н. Дружинина Е.Б.; д.м.н., профессор Корытов Л.И.; д.б.н. Курашова Н.А.; д.м.н. Лабыгина А.В.; д.м.н. Лещенко О.Я.; д.м.н. Мадаева И.М.; д.м.н. Погодина А.В.; д.б.н. Поляков В.М.; д.м.н., профессор Семендяев А.А.; д.м.н., профессор Сутурина Л.В.; д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.

Присутствовали 21 член диссертационного совета из 28, входящих в состав диссертационного совета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.038.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 25.06.2020 г., № 177

О присуждении Фроловой Наталии Ивановне, гражданке РФ, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста» по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология принята к защите 24.03.2020 г., протокол № 105/1 в диссертационный совет Д 001.038.02 ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, а/я 221; приказ Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор) о создании диссертационного совета №1925-1298 от 09.09.2009 г).

Докторант Фролова Наталия Ивановна, 1984 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Состояние репродуктивного потенциала и гендерное поведение девушек-студенток Забайкальского края» защитила в 2010 году в диссертационном совете Д 001.038.02, созданном при «Учреждение Российской академии медицинских наук научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН» (Иркутск).

Работала с 2009 г. ассистентом кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; с 2011 г. – ассистентом, с октября 2019 г. – доцентом кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2014 г. является соискателем ученой степени доктора медицинских наук ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России.

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна – доктор медицинских наук, профессор, Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», руководитель направления «Гинекологическая эндокринология», г. Москва;

Соколова Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры, г. Новосибирск;

Крамарский Владимир Александрович – доктор медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры, г. Иркутск;

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) представила положительное заключение, подготовленное и подписанное профессором кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, доктором медицинских наук, доцентом Семятовым С.М., подписанное заведующим кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Радзинским В.Е. и утвержденное и.о. проректора по научной работе ФГАОУ ВО РУДН, доктором философских наук, профессором Кирабаевым Н.С. В отзыве отмечено, что диссертационная работа Фроловой Н.И. на тему: «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвящена актуальной теме, является научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований и разработанных положений предложено решение актуальной научной проблемы – усовершенствование системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста, имеющей важное значение для развития соответствующей отрасли медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 24.09.2013 года №842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Соискатель имеет 109 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 70, из них 41 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и, в том числе, в международных базах 5 – SCOPUS и 2 – Web of Science, 3 монографии. Работы, отражающие основное содержание, результаты и выводы диссертации, опубликованы более чем за месяц до защиты диссертации. Авторский вклад составляет более 85%. Общий объем 18 печатных листов. Диссертация не содержит недостоверных сведений и заимствованного материала без авторских ссылок и(или) источников заимствования, а также результатов научных работ, выполненных соискателем в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Наиболее значимые научные публикации:

1. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края / **Н.И. Фролова**, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). – 2014. – №4. – С.22-27.
2. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта с 200 мг и 600 мг мифепристона: проспективное когортное исследование / Т.Е. Белокриницкая, **Н.И. Фролова**, И.А. Белокриницкая, В.В. Сухина // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С.81-86.
3. Гормональная контрацепция и беременность как специфические «репродуктивные» факторы риска венозных тромботических осложнений / Т.Е. Белокриницкая, **Н.И. Фролова**, Е.В. Гальгин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №3. – С. 98-102. (Scopus).
4. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Т.Е. Белокриницкая, И.А. Белокриницкая, А.А. Золотарева, О.Ю. Котельникова, Т.В. Мальцева, **Н.И. Фролова** // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 86-93. (Scopus).
5. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого / Т.Е. Белокриницкая, **Н.И. Фролова**, О.В. Туранова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №2. – С. 97-105. (Scopus).

6. Фролова, Н.И. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины / **Н.И. Фролова**, Т.Е. Белокриницкая, К.А. Колмакова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т.18, №4. – С.95–103. (Scopus).
7. Belokrinitskaya, T.E. Preconception screening for sexually transmitted infections in young healthy women: cross-sectional study / Т.Е. Belokrinitskaya, **N.I. Frolova**, E.A. Shipunova // Giornale di Obstetrica e Ginecologia. – 2013. – № XXXV. – P. 142-144. (Scopus).
8. **Frolova, N.I.** A cross-sectional survey of sexual behavior, contraceptive use and fertility of female students in Transbaikal Region of Russia / N.I. Frolova, T.Ye. Belokrinitskaya // Giornale di Obstetrica e Ginecologia. – 2013. – № XXXV. – P. 208-210. (Scopus).
9. Preconception risk factors in young healthy women: cross-sectional study / **N.I. Frolova**, Т.Е. Belokrinitskaya, E.A Shipunova [et al.] // British J Obst&Gynec. – June 2013. – Vol.120, Issue Supplement s1. – P. 219. (Web of Science).
10. Белокриницкая, Т.Е. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности / Т.Е. Белокриницкая, **Н.И. Фролова**, Л.И. Анохова // Новосибирск: Наука, 2019. – 188 с.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы без замечаний от: доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, руководителя департамента организации научной деятельности **Долгушиной Н.В.**; доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующей 2-м гинекологическим отделением (отделение детской гинекологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России **Уваровой Е.В.**; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директора ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России **Малышкиной А.И.**; доктора медицинских наук, профессора, ректора и заведующей кафедрой акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края **Чижовой Г.В.**; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России **Жаркина Н.А.**; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В.Зельмана ФГАОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» **Пасман Н.М.**; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России **Фаткуллина И.Ф.**; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» **Цхая В.Б.**; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России **Яворской С.Д.**

Во всех отзывах отмечено, что по актуальности, теоретической и практической значимости, новизне полученных данных диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства от 24.09.2013 г. РФ №842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. №748, от 28.08.2017г., от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован широкой известностью и достижениями в области акушерства и гинекологии (наличием научных

трудов в рецензируемых научных изданиях), способностью определить научную ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые выявлены и подтверждены качественно новые закономерности формирования репродуктивного потенциала молодых женщин и установлены ведущие причины значительного снижения рождаемости: уменьшение числа 20-29 летних женщин, имеющих наивысшие возрастные коэффициенты рождаемости; понижение численности сельского населения, характеризующегося более высоким суммарным коэффициентом рождаемости, чем городское; уменьшение количества заключаемых браков; широкая распространенность бесплодия;
- разработана новая научная концепция системного подхода к прогнозированию и профилактике репродуктивных нарушений и потерь у женщин раннего и оптимального фертильного возраста, основанная на интегральной оценке наиболее значимых факторов риска снижения репродуктивного потенциала (в частности, хирургических абортов, генитальных инфекций) и управлении рисками, а также ранней диагностике и лечении репродуктивно-значимых гинекологических заболеваний; доказана перспективность ее использования на практике на примере Забайкальского края;
- получены приоритетные данные о генетических детерминантах развития тяжелой преэклампсии у женщин группы исходно низкого риска. Впервые описаны наиболее значимые для предикции комбинации двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии AGTR1-1166CC, AGTR2-1675AA, AGT-704CC, eNOS3-786CC, eNOS3-894TT, а также их сочетание с мутантными геномами альфа-аддуцина ADD1-1378TT, гуанин-связывающего протеина GNB3-825TT или цитохрома P-450 CYP11B2-304TT и гетерозиготным носительством генов тромбофилии FVL-1691GA (фактор Лейдена) или FII-20210GA (протромбина). Показана роль инфекций при беременности как конфаундера реализации клинических эффектов этих генетических детерминант;
- определено предиктивное значение комбинации гетерозиготных вариантов полиморфизма PAI-1-5G4G и FV-1691GA как возможного молекулярно-генетического маркера рецидивирующих ранних потерь беременности у исходно здоровых пациенток;
- предложены принципиально новые подходы и способы повышения эффективности формирования контингентов риска тяжелых акушерских осложнений, ассоциированных с материнской и перинатальной смертностью, на основе оценки установленных молекулярно-генетических предикторов тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и рецидивирующих ранних потерь беременности у молодых соматически здоровых женщин 18-35 лет, а также реализации территориальных программ по преодолению бесплодия;
- определены клиничко-лабораторные и социальные предикторы и разработаны модели математического прогноза риска тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска;
- создана система электронного анкетирования пациенток с бесплодием и контроля качества оказания специализированной помощи бесплодным парам.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- получены данные фундаментального характера, существенно расширяющие представления о патогенезе тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и невынашивания беременности – причин материнских и плодовых репродуктивных потерь;
- обосновано прикладное значение возможной верификации сочетаний полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии, нарушений гемостаза и тромбофилии для расширения границ и повышения результативности формирования из числа соматически здоровых пациенток 18-35 лет контингентов риска тяжелых акушерских осложнений,

ассоциированных с материнской и перинатальной смертностью, подлежащих угрозометрической диспансеризации;

– определена роль комбинации двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина ADD1-1378TT, гуанин-связывающего протеина GNB3-825TT или цитохрома P-450 CYP11B2-304TT и гетерозиготным носительством генов тромбофилии FVL-1691GA (фактор Лейдена) или FII-20210GA (протромбина), как предикторов риска, и разработаны эффективные модели прогноза тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у соматически и гинекологически здоровых пациенток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- предложена авторская модификация системы организации специализированной помощи бесплодным парам;
- разработан и апробирован клинически эффективный алгоритм ведения женщин, страдающих бесплодием, способствующий повышению частоты спонтанного наступления беременности и результативности программ ЭКО;
- проведена модернизация схемы медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней с уменьшенной дозой мифепристона в комбинации с сублингвальным приемом мизопростола, которая значительно снижает частоту побочных реакций, не увеличивая частоту осложнений;
- концептуально обоснована необходимость персонализированной прегравидарной подготовки молодых женщин, в том числе условно здоровых. Показано, что в современных условиях лидирующими медико-социальными факторами риска репродуктивных нарушений и потерь являются алиментарный дефицит фолатов (88,3%) и бессимптомно протекающие генитальные инфекции (66,0%);
- практическому здравоохранению предложены научно обоснованные практические рекомендации:
- результаты диссертационного исследования включены в федеральные клинические рекомендации «Медикаментозное прерывание беременности» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 15.10.2015г. № 15-4/10/2-6120) и «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 02.11.2017г. № 15-4/10/2-7676), а также в региональные клинические рекомендации «Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин», утвержденные Забайкальской Медицинской Палатой и Минздравом Забайкальского края (приказ №833/р от 18.06.2018г.);
- результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», отделения оперативной гинекологии НГУЗ ОАО РЖД «Дорожная клиническая больница ст. Чита-2», ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Читы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации;
- научная идея исследования базируется на результатах анализа зарубежных и отечественных научных публикаций, обобщении передового опыта по изучаемой проблеме в критическом сопоставлении с собственными результатами;
- результаты получены на достаточном объеме исследований с использованием современных методов диагностики, сертифицированного оборудования, реактивов и выполнены при личном участии автора;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с помощью интегрированной системы для комплексного статистического анализа STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Личный вклад соискателя состоит в формулировке идеи, планировании дизайна, цели и задач исследования, выполнении анализа отечественной и зарубежной литературы, непосредственном участии в получении исходных данных, обработке, интерпретации

полученных данных, подготовке основных публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации, формулировке выводов и положений, выносимых на защиту.

На заседании 25.06.2020 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Фроловой Н.И. соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018г., № 1168), и принял решение присудить Фроловой Н.И. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них – 7 докторов наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 21, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

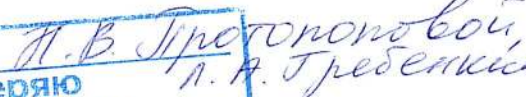

Заместитель председателя диссертационного совета Д 001.038.02 на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, д-р мед. наук, профессор

 Н.В. Протопопова

Ученый секретарь диссертационного совета, Д 001.038.02, д-р биол. наук

 Л.А. Гребенкина

Дата оформления заключения: «25» июня 2020 г.

Подпись 
удостоверяю
Начальник отдела кадров 

 Макарова О.Н.

