

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

академик РАН, д.м.н., профессор



Г.Т. Сухих

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Салимовой Мадинабону Долимжон кизи на тему: «Снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: распространенность, факторы риска и диагностические маркеры», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность исследования. Актуальность проблемы снижения овариального резерва (СОР) определяется современными глобальными тенденциями к поздней реализации репродуктивной функции, снижению рождаемости, бесплодию, а также отдалённым последствиям дефицита эстрогенов. Старение яичников у женщин коррелирует с прогрессирующей потерей как количества, так и качества ооцитов. Снижение овариального резерва может быть связано с возрастом, или может возникать у молодых женщин из-за различных этиологических факторов. Подсчитано, что примерно у 10% женского населения в целом наблюдается ускоренная потеря овариального резерва, что приводит к потере фертильности после 30 лет и преждевременной менопаузе до 40 лет. Помимо «естественного» возрастного снижения ОР, факторы, которые могут еще больше истощить овариальный резерв в репродуктивном возрасте, разнообразны. СОР может быть следствием хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов, а также на сроки менопаузы влияют этническая принадлежность, возраст менархе, паритет.

Кроме проблем, связанных с фертильностью, недостаток эстрогенов приводит к таким заболеваниям как нарушение эндотелиальной функции; ишемической болезни сердца и риски, связанные с ней; с высокой частотой остеопорозных переломов; нарушение когнитивной функции; снижение качества сексуальной жизни; риск преждевременной смертности.

Метаболические нарушения у женщин с дефицитом эстрогенов являются темой для активной дискуссии, так как они могут быть факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

К основным маркерам овариального резерва, широко используемым в клинической практике, относят фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и количество антральных фолликулов (КАФ). При планировании программ ВРТ в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низких шансов на беременность включены женщины с концентрацией ФСГ ≥ 12 МЕ/л и АМГ $< 1,2$ нг/мл, а также с низким овариальным резервом, для которого характерно наличие лишь 3–5 антральных фолликулов в каждом. В то же время недостатком использования ФСГ как маркера ПНЯ является высокая меж- или внутрицикловая изменчивость. Ингибин В, секретируемый в основном антральными фолликулами, является наиболее часто используемым маркером активности яичников, а не овариального резерва. В связи с этим АМГ и КАФ в последнее время считаются более перспективными показателями для оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников, а также хорошей межцикловой надёжности. Отмечен в литературе интерес к церулоплазмину и комплементу С3, но их изучали в контексте потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности, при бесплодии, и в постменопаузе, что определяет необходимость их дальнейшего изучения. Все вышеизложенное свидетельствует о большом интересе к проблеме снижения овариального резерва и продолжает оставаться одной из актуальнейших задач в гинекологии.

Связь темы диссертации с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Салимовой М.Д. выполнена в соответствии с тематическими планами научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной научно-исследовательской поисковой темы № АААА-А20-120120790036-3 «Раннее выявление и профилактика метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом и эстроген-дефицитными состояниями у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста».

Новизна исследования полученных выводов и значимость практических рекомендаций, сформулированных в диссертации
Представленная диссертационная работа характеризуется научной новизной и удовлетворяет критериям фундаментальных исследований. Автором получены новые данные, позволяющие расширить представления о распространенности СОР в популяции женщин Прибайкальского региона в зависимости от этнической принадлежности женщин. На основании полученных результатов 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. А также 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. Определены биологические факторы риска снижения овариального резерва. Выявлено, что основными факторами риска снижения показателей овариального резерва у женщин Прибайкалья, наряду с возрастом, являются: принадлежность к смешанной, европеоидно-азиатской, этнической группе, ИМТ от 25 до 30 кг/м², паритет и возраст начала нарушений менструального цикла. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений, базируется на высоком методическом уровне проведенных исследований. На основании результатов исследования разработан и внедрен регистр пациенток со сниженным овариальным резервом - А. с. 2022623508 RU. Регистр пациенток репродуктивного возраста со снижением овариального резерва / Салимова М. Д., Аталян А. В., Надеяева Я. Г. [и др.] // Официальный бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем».2022. №12 Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Теоретическое значение работы определяется полученными в ходе диссертационного исследования новыми знаниями, расширяющими представление об распространенности, факторах риска снижения овариального резерва. Получены новые подходы 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. Материалы диссертации внедрены в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинического звена г. Иркутска, а также – в программы подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Обоснованность научных положений и выводов. В представленной диссертационной работе четко сформулированы цели и задачи исследования, что позволило автору сделать адекватные выводы, согласующиеся с фактическими данными диссертации. Цель работы базируется на анализе общемирового опыта. Положения, выносимые на защиту, основаны на глубоком анализе и оценке результатов собственного исследования.

Обоснованность результатов исследования определяется методологическим подходом в проведении исследования, достаточным объемом наблюдений, комплексного обследования женщин. Исследования проводились с использованием валидных современных методик, осуществлялись на сертифицированном оборудовании. Для обработки

полученных данных использовали адекватные, соответственно поставленным задачам, методы статистического анализа.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом.

Диссертация изложена в классическом стиле, на 139 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы (252 источников). Текст диссертации иллюстрирован 17 таблицами и 12 рисунками.

Во введении М.Д. Салимовой обозначена актуальность темы исследования, обоснованы цель и задачи, научная новизна проведенного исследования, отражен личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту. Проведенный анализ литературных данных является широким и подробно охватывает все важные аспекты проблемы снижения овариального резерва и ПНЯ. В обзоре имеются необходимые для современного представления о проблеме снижения овариального и необходимости более тщательного изучения этнических особенностей овариальной функции и распространенности в неселективных популяционных выборках, а также неоднозначность в интерпретации известных и используемых маркеров снижения овариальной функции.

Во второй главе диссертации изложены дизайн исследования, методология, обозначены критерии включения и исключения, дана сравнительная характеристика социо-демографических данных респонденток, вошедших в исследование, с исключенными женщинами.

В третьей главе изложены результаты проведенного исследования. Все поставленные задачи выполнены. Приведена распространенность снижения овариального резерва в неселективной популяции женщин Прибайкальского региона в зависимости от этнической принадлежности. Оценены антропометрические и гормональные параметры исследуемых групп. С помощью ROC-анализа разработаны возраст и этнически-детерминированные параметры овариального резерва с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ. Оценены менструальный и гинекологический анамнез, клинико-лабораторные параметры обследуемых женщин, а также проведена оценка симптомов дефицита эстрогенов. Выявлено повышение биохимических маркеров воспаления – комплемента С3 и церулоплазмينا в группах женщин со сниженными показателями овариального резерва. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения данных показателей ассоциированных со снижением овариального резерва. С помощью логистической регрессии определены основные факторы риска снижения овариального резерва. Далее был проведен корреляционный анализ для оценки степени связи гормональных и метаболических параметров обследованных женщин с комплементом С3 и церулоплазмином.

В конце каждой главы представлен итог, резюмирующий изложенную информацию, что способствовало легкому восприятию материала и указывало на последовательный процесс в изучении поставленных задач.

В заключении соискателем представлены 8 выводов, даны практические рекомендации. Предложен алгоритм определения групп риска по снижению овариального резерва по данным КАФ, церулоплазмину и комплемента С3.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Область диссертационного исследования включает оценку распространенности снижения овариального резерва, факторов риска и поиск новых биохимических маркеров СОР. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 3.1.4. акушерство и гинекология, а именно пунктам 2, 5, 6, 8 и 9

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты работы отражены в 8 печатных работах: 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 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.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикации по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в наборе и обследовании пациентов, проведении информационно-патентного поиска, получении исходных данных, статистической обработке и интерпретации полученных данных, представлении результатов исследования на конференциях различного уровня, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

Замечания и вопросы по диссертации

По результатам оценки диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

Заключение.

Диссертация Салимовой Мадинабону Долимжон кизи «Снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: распространенность, факторы риска и диагностические маркеры», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. акушерство и гинекология – представляет собой законченную научно-квалификационную исследовательскую работу, в которой решены актуальные задачи – определена распространенность СОР в неселективной популяции женщин Прибайкальского региона; определены возраст и диагностически и прогностически значимые этнически-детерминированные параметры количества антральных фолликулов, а также пороговые значения комплемента С3 и церулоплазмину при СОР у женщин репродуктивного

возраста; представлены алгоритмы и практические рекомендации для выявления групп риска по снижению овариального резерва у женщин от 18 до 39 лет.

Диссертационное исследование характеризуется актуальностью, научной новизной и практической значимостью. Представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. 01.10.2018, с изм. От 26.05.20), предъявляемым к кандидатским диссертациям, предъявляемым ВАК Минобрнауки и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. акушерство и гинекология, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 21 апреля 2023 года, протокол № 2.

Ведущая организация дала согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» своих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №1 от 9 января 2020г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Отзыв составил:

Заместитель директора по науке
института онкогинекологии и маммологии
ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова
Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.4.),
доцент

Юренева Светлана Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Юреновой С.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; +7 495-531-44-44; info@oparina4.ru; <https://ncagp.ru/>.