

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Флоровой Наталии Ивановны на тему: «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология в диссертационный совет Д 001.038.02 ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

### **Актуальность избранной темы**

Актуальность изучаемой проблемы обосновывается чрезвычайно важной для современной России медико-социальной и демографически значимой задачей сохранения репродуктивного здоровья женщин, особенно молодого фертильного возраста, которые являются основой воспроизводственных ресурсов и определяют здоровье и численность последующих поколений россиян.

В настоящее время в современной литературе представлено большое количество исследований репродуктивного потенциала, однако проблема персонифицированной и популяционной предикции и профилактики репродуктивных нарушений далека от завершения.

Важным аспектом выполненной диссертационной работы является масштабность исследования: дан глубокий и всесторонний анализ количественных и качественных характеристик репродуктивных нарушений и потерь, выявлены их детерминанты и предикторы, предложены пути минимизации рисков нарушений фертильности и оптимизации ведения пациенток.

В свете изложенного выглядит корректной и актуальной избранная цель настоящего диссертационного исследования – усовершенствование системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста. Исходя из указанной цели, автором

определены четкие конкретные задачи исследования, которые логически вытекают из поставленной цели работы и позволяют последовательно ее реализовать.

Таким образом, проблема, изученная и разработанная Н.И. Фроловой, посвящена актуальной медико-социальной проблеме, имеет важное значение для практического акушерства и гинекологии, является актуальной и значимой в теоретическом и практическом аспектах.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации** оценивается, как высокая, и обусловлена сложным многоэтапным грамотно спланированным дизайном исследования, большим количеством клинических наблюдений в многочисленных корректно сформированных группах пациенток, высоким методическим уровнем и большим числом современных методов исследования, среди которых: анкетирование, клинико-anamнестический метод, инструментальная и лабораторная диагностика, включая микробиологические, молекулярно-генетические, цитологические, гистологические методы. Полученные фактические сведения корректно статистически обработаны специалистами математического анализа.

**Научная новизна** проведенного Н.И. Фроловой исследования не вызывает сомнений, многоаспектна и заключается в следующем:

- предложена новая научная концепция прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у *соматически и гинекологически здоровых женщин молодого фертильного возраста*, которая существенно расширила существовавшие ранее представления об обоснованности персонификации стратегии акушерского и перинатального риска;

- на основании масштабного эпидемиологического исследования, проведенного по протоколу ВОЗ (1999), установлены распространенность и структура бесплодия у молодых женщин;

- выявлены основные причины развития критических акушерских состояний у матерей 18–35 лет;

- определены молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии и ранних повторных потерь беременности у *соматически здоровых женщин*, которые не имеют известных факторов риска этих осложнений;

- разработаны математические прогностические модели для оценки риска развития тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), как ведущих причин критических акушерских состояний у молодых здоровых матерей.

**Практическая значимость** диссертационного исследования Н.И. Фроловой определяется получением фундаментальных данных о патогенезе ведущих причин материнских и плодовых потерь у молодых соматически здоровых женщин. Результаты исследований убедительно продемонстрировали возможность использования выявленных сочетаний полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии, нарушений гемостаза, тромбофилий в персонифицированном прогнозировании преэклампсии и ранних потерь беременности.

Практическая ценность работы заключается в предложенных моделях прогноза развития тяжелой преэклампсии и ПОНРП у соматически здоровых пациенток; инновационных подходов к первичному цервикальному скринингу на рак шейки матки; модифицированному алгоритму ведения женщин с бесплодием; снижению осложнений при медикаментозных абортах и др.

Приоритетным и полезными для практической деятельности акушера-гинеколога являются предложенные автором модификации алгоритмов фармакологического прерывания беременности, лечения папилломавирусной инфекции, женского бесплодия, система создания базы данных бесплодных супружеских пар, повышающая доступность медицинской помощи сельскому населению.

### **Объем и структура работы, оценка содержания**

Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру: введение, пять глав, обсуждение полученных

результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиография представлена 513 источниками (215 отечественных и 298 зарубежных), датированных, главным образом, последними 5–7 годами. Текст рукописи написан грамотным с научной и литературной точки зрения языком, хорошо структурирован по главам и подразделам. Материал представлен в логической последовательности согласно задачам исследования. Диссертация иллюстрирована 42 диаграммами и рисунками, фактический материал представлен в 59 таблицах, что существенно облегчает восприятие огромного цифрового материала.

В главе «Обзор литературы» автор анализирует современные демографические тенденции и дает характеристику репродуктивного потенциала Российской Федерации, акцентируя внимание на молодых женщинах, особенностях течения беременности, риска акушерских осложнений, пренатального программирования в этой популяции. Обзор показывает умение автора структурированно и логично излагать материал и строить на его основании научные концепции и гипотезы.

Глава «Объекты и методы исследования» посвящена дизайну комплексного исследования, представленного несколькими этапами. Приведены и обоснованы методы клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального исследования, полностью соответствующие поставленной цели и задачам, а также релевантные методы статистической обработки материала.

Результаты диссертационного исследования изложены в трех главах. В главе «Основные демографические тенденции и характеристика репродуктивного потенциала Забайкальского края» отражены данные эпидемиологического исследования: динамика основных демографических показателей, распространенность и структура гинекологических заболеваний у женщин 18–25 лет, в том числе, эпидемиология и структура бесплодия. В главе «Факторы риска и предикторы репродуктивно значимых заболеваний и репродуктивных потерь у женщин молодого фертильного возраста»

подвергнуты анализу анамнестические, клинические и молекулярно-генетические факторы осложнений беременности и репродуктивных потерь, предложен алгоритм преконцепционной оценки факторов риска, включающий персонифицированный подход к прогнозированию репродуктивных нарушений и акушерских осложнений. Глава «Пути минимизации риска репродуктивных нарушений у женщин молодого фертильного возраста» описывает модель прогнозирования тяжелой преэклампсии и ПОНРП, меры профилактики осложнений медикаментозного прерывания беременности, предлагает оптимизированный алгоритм выявления заболеваний шейки матки. Автором также описаны пути повышения эффективности мониторинга и лечения пациенток с бесплодием и способы преодоления других проблем, связанных с нарушением фертильности, акушерскими и перинатальными рисками.

В главе «Обсуждение» автор анализирует полученные собственные результаты, сравнивая выявленные тенденции и закономерности со сведениями современной отечественной и зарубежной литературы, продемонстрировав при этом глубокое знание проблемы и научную эрудицию.

Выводы соответствуют поставленным задачам и сделаны на основе статистически значимых результатов. Практические рекомендации обоснованы, просты и удобны для использования врачами-клиницистами.

### **Апробация и внедрение**

Результаты исследования Н.И. Фроловой апробированы и внедрены с широким охватом лечебно-профилактических и научно-образовательных учреждений, печатные труды (70) и доклады (32) на конференциях различных уровней отражают все стороны проведенного исследования.

Основные положения работы отражены в 70 публикациях, из которых 41 опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационного исследования, 7 – в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science, имеется 10 статей и тезисов на иностранном языке в зарубежных изданиях. По теме диссертационного исследования издано 3 монографии.

Результаты диссертационной работы широко внедрены в практическую деятельность, включены в клинические рекомендации, подготовленные Российским обществом акушеров-гинекологов и утвержденные Минздравом России, и клинические рекомендации регионального уровня, подготовленные Забайкальской медицинской палатой и утвержденные Минздравом Забайкальского края.

Автореферат диссертации хорошо структурирован и оформлен, соответствует требованиям ВАК Минобразования РФ и отражает основные положения диссертационного исследования.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к работе нет.

Вопрос: Каковы, на ваш взгляд, первоочередные задачи и меры для предупреждения репродуктивных нарушений у молодых женщин?

### **Мнение о научной работе соискателя в целом**

Автором выполнено исследование, имеющее важное научное и практическое значение. Содержание работы соответствует паспорту специальности ВАК 14.01.01 – акушерство и гинекология. Области исследований: п.1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п.3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; п.4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; п.5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

### **Заключение официального оппонента**

На основе всестороннего анализа диссертационной работы Фроловой Наталии Ивановны «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста» мы заключаем, что в

результате проведенных исследований и разработанных положений автор предложил решение важной научной проблемы для акушерства и гинекологии в области сохранения репродуктивного здоровья у женщин молодого детородного возраста. Диссертационное исследование характеризуется актуальностью, научной новизной и практической значимостью, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки России к диссертациям, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 с изменениями от 01.10.2018г. (Постановление Правительства РФ № 1168), а её автор Фролова Наталия Ивановна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Негосударственное образовательное  
частное учреждение дополнительного  
профессионального образования  
«Высшая медицинская школа»,  
руководитель направления  
«Гинекологическая эндокринология»  
Научная специальность  
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Кузнецова Ирина Всеволодовна

20 мая 2020 года

Контактная информация:

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2, офис 410

Телефон: (495) 783-35-28

E-mail: info@vmsh.ru

**Подпись профессора Кузнецовой Ирины Всеволодовны заверяю:**

Исполнительный директор  
НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа



Королева Ирина Владимировна