

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Захарьевой Натальи Николаевны на диссертационную работу Назарова Никиты Олеговича «Специфика формирования функциональных состояний организма женщин в течении овариально-менструального цикла» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

**Актуальность исследования.** Диссертационная работа Назарова Никиты Олеговича посвящена хронобиологическим особенностям физиологических механизмов функционального состояния женщин. Биоритмологические особенности женского организма в большой степени определены неоднородными гормональными влияниями, что в итоге определяет различия активности метаболических процессов, когнитивных и психомоторных адаптационных характеристик, физической и умственной работоспособности, а также поведенческих реакций женщин. Особое внимание врачей – клинических физиологов, акушеров-гинекологов, терапевтов, медицинских психологов привлекают специфические динамические хронобиологические изменения женщин репродуктивного возраста, поскольку они имеют большое значение при подборе эффективных средств лечения, определении сроков экстракорпорального оплодотворения, и могут играть прогностическую роль для спортивного результата.

В современном научном мире существует немало работ, раскрывших влияние регуляторных механизмов на физическую работоспособность женщин различные фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ) (Иорданская Ф.А., 2013; Абрамова Т.Ф., Озолин Н.Н., Геселевич В.А., 1993; Бершадский В.Г., 1976 и др.). Интересны исследования хронобиологических особенностей биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга женщин (Ходырев Г.Н., Циркин В.И., 2012; Базанова О.М. с соавт., 2006, 2014). Существует мнение ряда исследователей, что одним из проявлений хронобиологических особенностей женщин является усиленная латерализация межполушарных взаимодействий в период конкретных фаз овариально-менструального цикла (Гончаров Г.В. с соавт., 2010; Ходырев Г.Н., Циркин В.И., 2012).

Следует отметить, что в современной научной литературе описаны различные точки зрения на динамику индивидуально-типологических нейрофизиологических процессов при смене нейрогуморального состояния женского организма. В связи с этим существует необходимость проведения углубленного научного анализа хронобиологических фазовых изменений функционального состояния женщин с помощью современных методик, отражающих качество изменений и расширения спектра самих исследуемых параметров, которые позволяют оценить эффективность работы функциональных систем организма женщин.

В основе настоящей работы лежит исследование физиологических механизмов хронобиологических изменений ведущих систем организма женщин репродуктивного возраста.

**Научная новизна результатов исследования.** Проведенное исследование характеризуется научной новизной, поскольку в данной работе изучена хронобиологическая специфика проявления биоэлектрической активности головного мозга и вариабельность сердечного ритма в течение шести устойчивых фаз ОМЦ у женщин репродуктивного возраста. Дополнительно уточнены современные представления об усилении и ослаблении проявлений межполушарной асимметрии и фазовых особенностях аналитического мышления женщин в шести устойчивых фазах ОМЦ. В диссертационной работе Назарова Никиты Олеговича особое значение имеет анализ хронобиологических изменений стрессоустойчивости организма женщин. Доказано, что преовуляторная фаза ОМЦ характеризуется дополнительным повышением активности ЦНС и ростом стрессоустойчивости организма женщин. Н.О.Назаровым уточнены современные представления об биоритмологических фазовых колебаниях различий общей неспецифической реактивности организма женщин работоспособности

**Значение для науки и практики.** Представленная Н.О.Назаровым работа обладает определенной научно-практической значимостью. В ней подробно отражены фазовые изменения амплитуды, спектра-мощности и доминантной частоты, альфа- и бета-ритма ЭЭГ в течение шести устойчивых фаз ОМЦ, что расширяет возможности клинической энцефалографии. Автор углубляет современные представления о характеристике функционального состояния женского организма в конкретных фазах ОМЦ, что позволяет оптимизировать лечебный процесс в клинической гинекологии, при необходимости определения оптимальных сроков ЭКО и подобрать наилучшие режимы при рекреации женщин репродуктивного возраста. Автором разработаны и внедрены в практику способ прогнозирования работоспособности женщин репродуктивного возраста (заявка на изобретение РФ №2013120617) и способ прогнозирования эмоционального фона у женщин в динамике овариально-менструального цикла (заявка на изобретение РФ №2016103164), характеризующиеся простотой выполнения и надежностью результата.

Диссертационная работа имеет возможность внедрения в клиническую физиологию, медицину, психологию и педагогику. Практическое внедрение научной работы возможно, в стационарное и амбулаторно-поликлиническое звено гинекологических лечебных учреждений, в работу кабинетов функциональной диагностики, физкультурного диспансера, НИИ спортивной медицины, при оказании медицинской консультации для индивидуализации объема и тяжести физических и умственных нагрузок у женщин репродуктивного возраста.

**Анализ структуры диссертации.** Представленная диссертация выполнена на 130 страницах компьютерного набора.

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием организации и методов исследования, главы с изложением собственных исследований, заключения и выводов, практических рекомендаций, содержит 15 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками. Список литературы включает 196 источников, из них 111 работ отечественных авторов и 85 – иностранных.

Во введении автор даёт аргументированную характеристику актуальности решаемой проблемы, чётко определяет цель, задачи, научную новизну и практическую значимость диссертации.

В первой главе, включающей в себя обзор литературы по проблеме физиологических механизмов формирования фаз овариально – менструального цикла, автор рассматривает состояние изучаемой проблемы в России и за рубежом. Особое значение уделяется физиологическим механизмам, их регуляции в функционировании пяти основных хроноактивных звеньев ОМЦ организма женщин: коре больших полушарий головного мозга, гипоталамусу, гипофизу, матке и яичникам, и специфическим гормонально-тропным рецепторам. Интересны приведенные автором литературные данные о гормонально чувствительных рецепторах ЦНС, кожи и костной ткани (Кулаков, В.И., 2005; Савельева Г.М., 2011), современные представления о стероидогенезе. Приводятся данные о фазовом метаболическом сдвиге женского организма, в основе которого лежат гормональные флюктуации. Он определяет направленность изменений систем организма женщин репродуктивного возраста: активности центральной нервной системы, вегетативной нервной системы, сердечно – сосудистой, дыхательной, терморегуляционной систем и скелетной мускулатуры (Агаджанян Н.А. с соавт., 1998, 2008; Кулаков, В.И., 2005 и др.). Особый акцент сделан автором на оценке значения регулирующей роли гормонов и паракриновых регуляторов в течение ОМЦ. Назаровым Никитой Олеговичем рассмотрены фазовые изменения нейрогуморальной регуляции ОМЦ в яичниках. Автор приводит убедительные научные данные (Кулаков В.И. с соавт., 2005) о причинах бесплодия женщин в результате нарушения нейрогуморальных влияний, в частности, нарушения синтеза и физиологической активности простагландинов (синдром неразвивающегося лютеинизированного фолликула – СНЛФ и др.), что позволяет сделать рекомендационное заключение о необходимости избегать приема синтезированных ингибиторов простагландина женщинами, желающими забеременеть.

Назаров Н.О. подчеркивает малую изученность и большую научную перспективность данных об изменениях биоэлектрической активности головного мозга женщин репродуктивного возраста в различных фазах ОМЦ. Автор отмечает важность и недостаточность учета специфики межполушарных проявлений электроэнцефалографической активности мозга, женщин в различные фазы ОМЦ для оценки когнитивных функций, в

частности, внимания, оперативного мышления, качественных характеристик восприятия и переработки внешней информации.

Вторая глава включает в себя описание методологических основ исследования, аргументированное объяснение выбранной организации исследования и даёт общую характеристику обследуемых. В данной главе подробно изложены методы исследования, перечень анализируемых показателей и этапы анализа полученных результатов. Используемые автором статистические методы характеризуются адекватностью по отношению к поставленным задачам, а также по отношению к типу распределения и шкале измерений анализируемых выборок.

В третьей главе в разделе 3.1. автором приведён физиологический анализ электрофизиологических показателей в динамике ОМЦ у женщин репродуктивного возраста. Установлены хронобиологические изменения амплитуды доминантной частоты (ДЧ) альфа ритма у женщин. В частности определены два характерных максимума этого показателя в предовуляторную и лютеиновую фазы ( $10,3 \pm 0,20$  Гц и  $10,6 \pm 0,29$  Гц). Минимум ДЧ регистрировался во время овуляторной фазы ( $9,1 \pm 0,20$  Гц). Автором приводятся хронобиологические изменения динамики спектра мощности и амплитуды бета-ритма. Из полученных Назаровым Н.О. результатов, следует, что динамика изменения КА четко определена фазами ОМЦ: в первые три фазы КА возрастает во всех отведениях, достигая максимума  $25,5 \pm 3,56$  у.е (Pz) и снижается во время овуляции, после чего происходит увеличение его значений. Абсолютный минимум КА фиксируется перед менструацией во всех сагиттальных отведениях (до  $5,6 \pm 1,04$  у.е. в Fz отведении).

Полученные результаты определили различия амплитуды, спектра мощности и доминантной частоты альфа- и бета- ритма биоэлектрической активности головного мозга в шести устойчивых фазах. При этом, более детальная дифференциация фаз ОМЦ позволила выявить специфику проявления показателей ЭЭГ в предовуляторную фазу, что отсутствовало в ранее выполненных исследованиях.

Назаровым Н.О. выявлена зависимость проявления альфа и бета активности головного мозга у женщин от фазы ОМЦ. Установлено, что лютеиновая фаза характеризуется максимальными значениями спектра мощности, амплитуды и ДЧ альфа-ритма во всех отведениях. В предменструальную фазу отмечается максимальная выраженность спектра мощности и амплитуды бета-ритма на фоне снижения данных показателей альфа-ритма. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности учета фаз ОМЦ при выполнении экспериментальных и клинических психофизиологических исследований.

В разделе 3.2. Назаровым Н.О. указаны проявления межполушарной асимметрии в различные фазы ОМЦ у женщин. Автором было выявлено, что межполушарные проявления биоэлектрической активности коры головного мозга характеризуются устойчивой динамикой в течение овариально-менструального цикла.

Выявлено, что хронобиологические особенности кМПА в течение ОМЦ у женщин свидетельствуют о преимущественном доминировании левого полушария. При этом, максимальные значения данного показателя локализовались в каудальной области левого полушария с преобладанием в фолликулярную (12,6%), предовуляторную (17,5%), лютеиновую (18,6%) и предменструальную (22,8%) фазы.

В разделе 3.3. Назаровым Н.О. описаны характеристики variability сердечного ритма организма женщин репродуктивного возраста. Автор приводит данные о выраженности проявления показателей спектральной активности ВСР и произвольной двигательной реактивности организма в различные фазы ОМЦ. По результатам работы выявлены специфичность проявления показателей спектральной активности ВСР и произвольной двигательной реактивности организма в течение ОМЦ. При этом, максимальная выраженность симпатического компонента ВНС фиксировалась в лютеиновую фазу, а парасимпатического - в менструальную фазу. Максимальная степень напряжение регуляторных систем проявлялась в предовуляторную фазу. Скорости сенсомоторных реакций были максимальными в менструальную фазу, а количество совершенных ошибок не зависело от фазы ОМЦ.

В разделе 3.4. Автор доказывает взаимосвязь индивидуально-типологических характеристик и показателей ОМЦ у женщин. Назаров Н.О. выявил взаимосвязи между УОНРО и адаптационным состоянием организма. У женщин с высоким УОНРО отмечено два пика скорости ПЗМР и СЗМР в менструальную и предовуляторную фазы. У женщин со средним УОНРО также фиксировалось два пика скорости зрительно-моторной реакции (ПЗМР - в фолликулярную и лютеиновую фазу, а СЗМР - в фолликулярную и овуляторную). Леди с низким УОНРО характеризовались постепенным увеличением и снижением скорости зрительно-моторной реакции, при этом максимум ПЗМР был в лютеиновую фазу, а максимум скорости СЗМР - в предменструальную.

Установлено, что в течение ОМЦ индивиды с различным УОНРО отличаются скоростью зрительно-моторных реакций, при этом у лиц с высоким и средним УОНРО отмечается увеличение ПЗМР и СЗМР в двух фазах ОМЦ, а у женщин с низким УОНРО только в одну фазу. Автором выявлено, что динамика ПБЧ у женщин с высоким и средним УОНРО в течение ОМЦ практически отсутствует, что свидетельствует о стабильности адаптационных реакций у женщин в данных группах наблюдения.

В группе женщин с низким уровнем реактивности минимальные значения ПБЧ зафиксированы в овуляторную и предменструальную фазы, свидетельствуя об активировании адаптивных ресурсов организма в эти фазы, однако в целом говорит об относительном снижении адаптационного потенциала женщин,

В работе подчеркнута значимость применения УОНРО, как интегративного критерия, при оценке индивидуального функционального потенциала женщин репродуктивного возраста. При этом фактически автор

описывает модели функционального состояния женщин репродуктивного возраст, имеющих различные степени УОНРО, напряжения регуляторных систем и психофизиологических показателей и вегетативных систем.

В разделе 3.5. автор предлагает свои разработки способов прогнозирования функциональных и психоэмоциональных состояний у женщин в динамике овариально-менструального цикла. Назаровым Н.О. определен уровень напряжения регуляторных структур организма женщин по сочетаниям показателей ВСР и ЭЭГ в различных вариантах соотношения «УОНРО – фаза ОМЦ». Автором выявлено, что женщины с высоким уровнем реактивности характеризуются оптимальным уровнем напряжения регуляторных структур организма в предовуляторную, овуляторную, и лютеиновую фазы на фоне реакции спокойствия в предовуляторную фазу, реакции печали в овуляторную фазу и реакции тревоги в лютеиновую фазу. У женщин со средним УОНРО оптимальный уровень напряжения регуляторных структур организма проявляется в фолликулярную и предовуляторную фазы на фоне реакции спокойствия в фолликулярную фазу и тревоги в предовуляторную фазу. У лиц с низким УОНРО - в овуляторную и предменструальную фазы на фоне реакции агрессии в данных фаза ОМЦ.

В главе заключение автор дает развернутый анализ особенностей специфики динамического изменения функционального состояния женщин 17-22лет. Автор убедительно показывает значимость определения, разработанного неинвазивного метода прогноза уровня адаптивности женщин репродуктивного возраста в течение полового цикла. Приводятся доказательства эффективности работы алгоритма анализа показателей вегетативного баланса и индекса напряжения в течение ОМЦ с учетом УОНРО. Результаты собственных экспериментальных исследований позволили Назарову Н.О. обосновать целесообразность использования УОНРО в качестве основного критерия оценки функционального состояния женского организма в течение ОМЦ.

Выводы полностью вытекают из содержания диссертации, адекватны поставленным задачам.

Практические рекомендации отражают значимость полученных результатов для практики врача функциональной диагностики, врачей гинекологов.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отвечает требованиям ВАК РФ. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 3 статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 публикаций в сборниках материалов отечественных и международных научно-практических конференций, имеется 2 заявки на изобретения и изданы 1 методические рекомендации.

### **Замечания:**

1. Задачи 3 и 4 следует объединить, так как они отражают по сути специфику структурных и функциональных проявлений организма женщин с различным уровнем общей неспецифической реактивности в течение овариально-менструального цикла.
2. В название работы указаны функциональные состояния женского организма в течении ОМЦ, в то время как в диссертационной работе речь идет о динамическом хронотипологическом изменении функционального состояния женщин под влиянием разнонаправленного действия гормонов, работающих на протяжении ОМЦ, и, как следствие, изменение многих составляющих функционального состояния.
3. В главе литературный обзор не всегда точно указаны ссылки на авторов, имеются стилистические неточности, например название второго раздела неудачно: «Функциональные проявления организма в различные фазы ОМЦ» и др.
4. В главе результаты собственных исследований необходимо конкретно сосредоточиться на собственных исследованиях не приводя в начале разделов главы литературные данные (вплоть до климатогеографических особенностей людей с межполушарной асимметрией, что собственно не является предметом исследований настоящей работы). или сделать это в главе заключение. Некоторые рисунки следуют друг за другом практически без комментариев (например, рис.8 и 9 и др.).
5. В тексте автореферата в разделе «Актуальность исследования» недостаточно четко обозначена научная проблема исследования или противоречие, в результате которого необходим научный поиск.
6. В разделе научная новизна некоторые положения адресованы к человеку, однако работа посвящена исследованию психомоторных характеристик женского организма.
7. Раздел «Научная новизна» скорее похож на выводы. В данном разделе нет конкретных указаний на дополнение современных научных представлений о предмете исследования или же расширения уже имеющихся данных по этому разделу. Не ясно, о какой работоспособности идет речь: о физической или об умственной?
8. Практическое значение научной работы раскрыто недостаточно. Не совсем понятно, как на практике, в условиях бизнеса или производства, будет оптимизирована жизнедеятельность женщин в стандартных

условиях профессиональной деятельности или при лечении (стационарном, санаторно-курортном)?

9. В литературном обзоре отсутствуют ссылки на Иорданскую Ф.А., между тем она является автором важнейших научных исследований по физиологии ОМЦ и работоспособности женщин. Ее научные работы не утратили актуальности вплоть до настоящего времени.
10. В работе отсутствуют акты внедрения.
11. Раздел практические рекомендации: первая рекомендация носит общий характер и более подходит для экспериментальной физиологии, нежели для клинической практики. Имеет смысл говорить не о валидности исследований, а о качестве функционального состояния женщин, на основании которого сложно реорганизовать рабочий день при выполнении ответственных и точных операций производства или подбора сроков ЭКО или лечения.
12. В работе имеются стилистические опечатки и неточности, например, употребляется выражение «индивид», что не корректно в отношении женщин.  
Имеющиеся недостатки не умаляют научной новизны и практической значимости результатов исследования и не отражаются на положительной оценке диссертации в целом.

Вместе с тем в процессе анализа работы возник ряд вопросов дискуссионного характера, мнение автора по которым нам хотелось бы услышать.

1. Анализировалась ли Вами зависимость специфической выраженности характера спектра мощности, амплитуды и доминантной частоты альфа и бета ритмов биоэлектрической активности коры головного мозга в различные фазы овариально-менструального цикла и качество умственной и физической работоспособности женщин репродуктивного возраста?
2. Каков сенсорно – моторный профиль межполушарной асимметрии женщин – участниц эксперимента?
3. Каковы практические применения индивидуального профиля работоспособности женщин репродуктивного возраста в течение ОМЦ?
4. Наблюдались ли в Вашей практике десинхронной межполушарные проявления биоэлектрической активности коры головного мозга характеризуются, для которых не характерен фазовый алгоритм в течение овариально-менструального цикла?

Диссертация Назарова Никиты Олеговича «Специфика формирования функциональных состояний организма женщин в течении овариально-менструального цикла» представленной на соискание ученой степени



кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология. является законченной научно-исследовательской работой, содержащей новые данные, имеющие существенное значение для физиологии.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, их новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, достоверности полученных данных и обоснованности выводов представленная диссертация полностью соответствует классификационным признакам кандидатской диссертации согласно требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым ВАК Минобрнауки Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Назаров Никита Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01. – физиология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры физиологии

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта,

молодежи и туризма», Министерства спорта Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

20.02.2017г.



Захарьева

Наталья Николаевна

Адрес: 105122, Москва, Сиреневый бульвар, дом 4

Телефон: +7 495 166-50-30

Email: [zakharyeva.natalia@mail.ru](mailto:zakharyeva.natalia@mail.ru)

105122, Москва, Сиреневый бульвар, дом 4

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта,

молодежи и туризма» Минспорта России

Email: [rectorat@rgufk.ru](mailto:rectorat@rgufk.ru)

Телефон: +7 495 961-31-11

Подпись заверяю :

*Зел. Кат.*



*Зеленая Катерина*