

ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора
Дубровиной Светланы Олеговны**

на диссертационную работу

Сороченко Анжелики Анатольевны на тему «Прогнозирование снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются мультидисциплинарной проблемой во всем мире, затрагивая не только гинекологические, но и репродуктивные, эндокринные, инфекционные, иммунологические и др. аспекты. Современный мир изменил социальные, сексуальные, возрастные стереотипы, и ВЗОМТ диагностируются во все возрастные периоды, включая поздний репродуктивный и период менопаузального транзита. Смена возрастного диапазона женщин, реализующих фертильность в более старший диапазон, отразилась в востребованности вспомогательных репродуктивных технологий, что обусловлено естественным возрастным снижением овариального резерва (ОР). Связь между длительным воспалительным процессом в ткани яичника и потерей ОР изучена. Однако остается неясным, только ли поздний репродуктивный период уязвим для патологического снижения ОР, или более ранний возрастной период также подвержен данной угрозе, ставя под сомнение репродуктивный потенциал женщины. Понимание роли длительности воспалительного процесса в ткани яичников порождает беспокойство с сопряженным со снижением ОР риска эстрогендефицита. Возможно ли его развитие до возраста менопаузального транзита и менопаузы? Ответа на данный вопрос в доступной научной и клинической базе данных не найдено, что подчеркивает актуальность настоящего исследования Сороченко А.А.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Сороченко А.А. является четко

выстроенной в единой логике работой. Разработанный дизайн исследования, строгий отбор клинического материала, соответствующий критериям включения, исключения и достаточной мощности (202 женщины), формирование клинических групп, выбор методов исследования являются ступенями для реализации задач - достижения поставленной цели. Обзор литературы является аргументом для проведения исследования в предложенном дизайне, так как подчеркивает острую необходимость сохранения фертильности современных женщин, на фоне имеющихся сведений о ВЗОМТ, демонстрирует крайне неизученные вопросы по оценке риска снижения ОР в репродуктивном возрасте вообще и у женщин с хроническим сальпингофоритом (ХрСО) в частности, обосновывает выбор маркеров ОР в настоящем исследовании. Результаты собственных исследований представлены в последовательности сформулированных задач, аргументированных статистическим анализом и математической обработкой данных, основанных на самых современных методах прогнозирования в медицине. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, представляют краткое изложение полученных данных, разносторонне отражают научную, теоретическую и практическую значимость. Наиболее важные положения, чрезвычайно актуальные для широкого клинического внедрения, предложены в практических рекомендациях. Таким образом, представленные данные достоверны, не дают повода для сомнений.

Научная новизна исследования

Диссертационное исследование Сороченко А.А. безусловно обладает научной новизной. В более широком ракурсе представлен патогенез патологического снижения ОР и потенциального развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста, что крайне актуально в перспективно «отсроченной» реализации репродуктивной функции в современном социуме. ХрСО представлен фактором риска потери ОР, влияние которого различно в зависимости от фазы репродуктивного возраста. Сороченко А.А. представила конкретные маркеры, определяющие специфичность ОР ($p < 0,0001$) при ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста (число антральных фолликулов,

уровень эстрадиола и антимюллерового гормона). Впервые отражена отрицательная динамика (в течение 12 месяцев) ОР в зависимости от возрастной фазы репродуктивного периода, ассоциированная с ХрСО. Выделены конкретные маркеры, отражающие эту динамику (число антральных фолликулов и антимюллеров гормон). Доказана опосредованная через потерю ОР роль ХрСО в формировании эстрогендефицитных изменений в органах-мишенях женских половых гормонов (уретре, молочных железах). На основании современных методов анализа данных (регрессионного анализа и обучения автоматизированных нейронных сетей) установлена линейная и нелинейная связь между маркерами ОР, толщиной железистой ткани молочной железы и диаметром уретры у женщин с ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста. Автором разработана научная идея, дополняющая знания об отрицательном влиянии ХрСО на перспективу женского здоровья в будущем, принимая во внимание непрерывное естественное «старение» яичников.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения

Диссертационное исследование Сороченко А.А. обладает прикладной практической значимостью, так как обоснована, разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику модель математического прогноза патологического снижения ОР и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО, чувствительность (Se) которой составила 93,75%, специфичность (Sp) 74,07%. Предложены дифференцирующие критерии ОР у женщин с ХрСО и без него в различные фазы репродуктивного возраста. Обоснована необходимость контроля маркеров овариального резерва у женщин с ХрСО с фертильными планами во все фазы репродуктивного возраста, учитывая риски его патологического снижения в динамике (в интервале 12 месяцев). Разработана и внедрена в практическое здравоохранение модель математического прогноза патологического снижения овариального резерва и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом (Se=93,75%; Sp=74,07%), адаптированная к

повсеместному применению, обосновывающая индивидуальную стратегию реализации фертильности, профилактическое назначение комбинированных оральных контрацептивов, сберегающих ОР и предотвращающих ранний эстрогенодефицит.

Общая характеристика и содержание работы

Сороченко А.А. выстроила диссертационное исследование в традиционном стиле, разбив его на введение, обзор литературы, главы, представляющие материалы и методы исследования, собственные результаты, анализ полученных данных, заключительной объемной главы, представляющей концептуальную значимость полученных данных в свете общемировых достижений по данному вопросу, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационный материал изложен компактно, уложился в 124 страницы машинописного текста, что только подчеркивает четкость, ясность, аргументированность подачи данных, без репликаций, лишних слов. Иллюстрационный материал, представленный 26 таблицами и 42 рисунками, помогает читателю освоить представленный материал и убедиться в его истинной статистической значимости, не продублированы в тексте. 156 литературных источников (71 – отечественных, 85 - зарубежных) охватывают диапазон исследований глубиной поиска не более 5 лет, полностью соответствуют ссылкам в тексте диссертации.

Введение, как и вся работа, отличается компактностью, информативностью, четко отражает актуальность, степень разработанности темы диссертации. Отражены цель, задачи, научная, теоретическая, практическая значимость исследования, новизна, научные положения, выносимые на защиту, дизайн исследования. Представлены сведения об апробации диссертационного исследования, опубликованных в материалах, соответствующих диссертационному исследованию.

Обзор литературы основан на современных публикациях, разносторонне демонстрирует гинекологические и репродуктивные проблемы потери овариального резерва современной женщины. Логика построения обзора литературных сведений не оставляет сомнения в том, что колоссальный пласт

имеющихся в мире исследований, касающихся оценки ОР при различных гинекологических, экстрагенитальных заболеваниях, перенесенных хирургических вмешательствах, оставляет множество нерешенных вопросов, обнажает проблематику гинекологической заболеваемости, репродуктивных и эндокринных нарушений в возрастном аспекте.

Глава «Материалы и методы исследования» демонстрирует дизайн исследования, критерии включения и исключения женщин в исследуемую когорту. В полной мере представлены методы исследования, позволяющие реализовать поставленные задачи. Интерпретированы методы статистического анализа данных, используемых в диссертации, даны ясные комментарии по оценке значимости различий данных, исхода, прогноза.

Глава «Результаты собственных исследований» последовательно отражает выполнение сформулированных в диссертационном исследовании задач, что в последующем отражено в выводах. Показаны возрастные характеристики, особенности ОР, молочных желёз и мочевого пузыря у женщин групп сравнения, позволяющие не только выделить клинико-anamнестическую характеристику женщин репродуктивного возраста с ХрСО, но и подчеркнуть ее сопряженность с ИМТ ($p=0,01$), длительностью болевого синдрома ($p=0,000003$) и бесплодия ($p=0,000002$). Показана роль проживания в городе с риском развития ХрСО (ОШ=2,07, 95% ДИ 1,13-3,79), что крайне важно при амбулаторном наблюдении и профилактике ВЗОМТ. Представлены маркеры овариального резерва, ассоциированные с ХрСО согласно фазе репродуктивного периода. Например, ОР женщин с ХрСО раннего репродуктивного периода в сравнение с периодом расцвета различает уровень эстрадиола ($p<0,05$); ранний репродуктивный период в сравнении с поздним – два маркера: уровень антимюллерового гормона ($p<0,05$) и объем яичников ($p<0,01$); период расцвета с поздним репродуктивным периодом – маркеры, демонстрирующие эффект «возрастных изменений»: уровень фолликулостимулирующего гормона ($p<0,05$), антимюллерового гормона ($p<0,05$) и объем яичников ($p<0,05$). Представляется важной показанная дифференцировка ОР женщин с ХрСО от условно здоровых женщин, доказывающая их взаимосвязь. В работе акцентировано внимание на

корреляционной связи между длительностью болевого синдрома, обусловленного ХрСО, и ОР ($p < 0,05$), подчеркивающая необходимость своевременной диагностики и лечения основного заболевания, предотвращение потери ОР. Крайне важным результатом представлена связь между ХрСО, толщиной железистой ткани молочных желез и диаметром уретры.

Глава «Анализ собственных результатов» читается с большим интересом. Представлен подробный анализ данных, отраженных в предыдущей главе. Выделены значимые линейные и нелинейные связи между разнообразными маркерами ОР, клинико-anamнестическими особенностями женщины, параметрами ХрСО, железистой тканью молочных желез и диаметром уретры. Итогом анализа являются разработанные автором значимые математические модели прогноза (не менее 80%) состояния ОР женщин с ХрСО. Выделены конкретные маркеры ОР и «точки отсечения» их значений. Рассчитаны уравнения дискриминантной функции, позволяющие на основании маркеров ОР отнести женщину не только к группе ХрСО или условно здоровым, но и оценить соответствие толщины железистой ткани молочных желез и диаметра уретры репродуктивному возрасту.

Заключительная глава «Значимость оценки овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом» является кульминацией анализа полученных данных в свете не только общемировых постулатов, но и дискуссионных аспектов. Читатель, следуя логике автора, получает возможность в целом, консолидировано оценить перспективу оценки ОР у женщин с ХрСО, значимость учета репродуктивного возрастного периода, сопоставить имеющиеся контрарверсии в мире относительно диагностики ОР, его профилактики, оценить предлагаемые модели прогноза в данном ракурсе. Выводы диссертационного исследования представляют емкое изложение основных результатов исследования, практические рекомендации - директивой к применению в рутинной клинической практике.

Используемая литература оформлена в соответствии с имеющимися требованиями, представлена равнозначно российскими и зарубежными источниками. Ссылки в диссертационной работе полностью соответствуют

списку литературы, данным, отраженным в источнике.

Личный вклад соискателя в исследование заключается в непосредственном участии в разработке концепции исследования, его дизайна формулировке цели, задач, получении собственных результатов, анализе и интерпретации данных, формулировке выводов, положений на защиту, практических рекомендаций, подготовке публикаций по представленному диссертационному исследованию.

Полнота изложения основных результатов в научной печати. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях краевого, общероссийского и международного уровня. По материалам диссертации опубликовано 5 работ, соответствующие теме диссертационного исследования, 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат является кратким изложением диссертации, в полной мере отражает ее основное содержание. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заключение

Диссертация Сороченко А.А. на тему «Прогнозирование снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой, на основании проведенных исследований, решена важная задача для акушерства и гинекологии – повышение эффективности диагностики патологического снижения овариального резерва, сохранение фертильности, профилактики эстрогендефицита в репродуктивном возрасте.

Диссертация Сороченко А.А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), а ее автор заслуживает

присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

 Дубровина Светлана Олеговна

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

 Дубровина Светлана Олеговна

Подпись Дубровиной С.О. заверено
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, д.м.н., доцент



 Сапронова Н.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

Адрес :344022, Российская Федерация, Ростовская область,

г.Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский 29

Тел.: 8-863-323-18-40

e-mail: s.dubrovina@gmail.com

« 16 » 03 2020 г.


Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Сороченко Анжелики Анатольевны на тему:
«Прогнозирование снижения овариального резерва у женщин репродуктивного
возраста с хроническим сальпингоофоритом», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 -
акушерство и гинекология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Адрес организации	344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок. Нахичеванский, 29
Контактный телефон с кодом города	+ 7 (863) 25-42-00
Адрес электронной почты	okt@rostgmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации.
Сведения о руководителе ведущей организации	Шлык Сергей Владимирович, ректор, доктор медицинских наук, профессор.
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.
Основные работы по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Дубровина С.О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза // Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 119-124. 2. Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 34-38. 3. Дубровина С.О., Ардинцева О.А. Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при

лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии // Гинекология. 2018. Т. 20. № 1. С. 75-77.
4. Дубровина С.О., Рубаник Л.В., Ардинцева О.А., Гимбут В.С. Факторы, влияющие на трудности диагностики и профилактики хламидийной инфекции // Гинекология. 2019. Т. 21. № 3. С. 26-29.
5. Дубровина С.О., Рубаник Л. В., Ардинцева О. А. Актуальные вопросы хламидийной инфекции // Акушерство и гинекология. 2019. № 5. С. 36-42.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

 — Дубровина Светлана Олеговна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

 — С.О. Дубровина

Подпись профессора С.О. Дубровиной заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент





Н.Г. Сапронова

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок. Нахичеванский, 29

Web: www.rostgmu.ru

E-mail: okt@rostgmu.ru, s.dubrovina@mail.ru

Тел. + 7 (863) 25-42-00

« 16 » 03 2020 г.



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

**«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29
Телефоны: (863)250-42-00, 250-40-65 Факс(863)201-43-90

Email: okt@rostgmu.ru <http://www.rostgmu.ru>

ОКПО 01896857 ОГРН 1026103165736

ИНН/КПП 6163032850/616301001

16 МАР 2020 № *С.О.*

На № _____ от _____

Председателю совета по защите
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук
Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом кандидатской диссертации Сороченко Анжелики Анатольевны на тему: «Прогнозирование снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Совместных работ с соискателем ученой степени не имею.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

Согласна на обработку и передачу персональных данных.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

— Дубровина Светлана Олеговна

Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России, д.м.н. *С.О.*



Сапронова Н.Г.

« 16 » 03 2020 г.