

**ОТЗЫВ
официального оппонента –доктора медицинских наук, профессора
Озолини Людмилы Анатольевны**

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) составляют большую часть от всех гинекологических заболеваний, невзирая на уровень экономического развития страны или географию, настойчиво сохраняют тенденцию к росту. Современными особенностями ВЗОМТ отмечено бессимптомное течение, не умаляющее риски развития бесплодия, внематочной беременности, спаечного процесса в малом тазу. Наличие длительного болевого синдрома сопряжено с формированием тревожно-личностных нарушений, депрессии, сексуальной дисфункции, снижением общего качества здоровья. Тубоовариальное воспаление, включая хроническое, известно как фактор риска инфертности, обусловленной как трубным фактором, так и снижением овариального резерва (ОР). К сожалению, референсных значений, характеризующих ОР женщины с хроническим сальпингоофоритом (ХрСО), до настоящего времени нет. Имеются разрозненные исследования, позволяющие в общих чертах составить направленность воздействия ХрСО на ОР. Крайне сложно определиться с методами объективной оценки ОР, учитывая разноречия и контраверсии в целесообразности и информативности использования различных маркеров ОР. Чрезвычайно важным является понимание рисков раннего эстрогендефицита, ожидаемого при потере ОР, преждевременной недостаточности яичников, принимая во внимание современный тренд реализации фертильности после 40 лет. Дифференциация динамики и степени выраженности потери ОР у женщин различного репродуктивного возрастного периода, оценка потенциального риска раннего эстрогендефицита бесспорно актуальны, что обосновывает целесообразность диссертационного исследования

Сороченко А. А.

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

Для достижения поставленной цели, в соответствии со сформулированными задачами, выстроен дизайн диссертационного исследования Сороченко А.А. Четко сформулированы критерии включения и исключения пациенток, основан принцип формирования клинических групп, выбора методов исследования, представлена их интерпретация. Мощность исследуемой выборки репрезентативна ($n=202$), позволяющая на основании используемых автором самых современных методов математического и статистического анализа данных, обобщать полученные результаты, формулируя промежуточные и окончательные резюме, аргументированно обосновывать научную, теоретическую новизну, положения на защиту, подтверждать значимость практических рекомендаций. Диссертационное исследование Сороченко А.А. выстроено последовательно, позволяя читателю от обзора литературы до заключительной главы проследить логику выстраивания рабочей гипотезы. Начиная с обзора литературы, прослеживаются «белые пятна» в изучении взаимосвязи между ХрСО и ОР, доказывающие новизну полученных данных. Результаты диссертационного исследования строго соответствуют поставленным задачам, аргументированно дифференцируют клинико-анамнестические особенности пациенток с ХрСО в репродуктивном возрасте, в различные фазы репродуктивного возраста обозначают критерии ОР; отражают динамику изменения ОР и корреляционные связи с характеристиками ХрСО; демонстрируют сопряженность маркеров ОР с толщиной железистой ткани молочной железы и диаметром уретры. Аналитическая глава представляет модель математического прогнозирования патологического снижения ОР и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО, основанную исключительно на собственных данных, обладающую статистической значимостью и высокой точностью прогноза. Таким образом, сформулированные научные положения, выводы,

практические рекомендации достоверны, не вызывают сомнений.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования Сороченко А. А. обоснована новыми, расширенными представлениями о патогенезе потери ОР в репродуктивном возрасте, чреватого развитием раннего эстрогендефицита. Впервые показана роль ХрСО в рисках снижения ОР в конкретную фазу репродуктивного возраста. Выделены высокоинформативные маркеры ($p<0,0001$), определяющие специфичность ОР при ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста (число антравальных фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ). Впервые показано не только негативное влияние ХрСО на ОР в ограниченном 12-ю месяцами временном интервале, но и зависимость от возрастной фазы репродуктивного периода. Выявлены информативные маркеры, отражающие отрицательную динамику ОР у женщин с ХрСО (число АФ и АМГ). У женщин с ХрСО впервые представлена связь между маркерами ОР и органами-мишениями эстрогенов (толщиной железистой ткани молочной железы, диаметром уретры), различающаяся в различные фазы репродуктивного возраста. Разработана и внедрена научная идея, обогащающая сведения об усугубляющем влиянии ХрСО на непрерывное «старение» яичников.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения

Практическая значимость диссертационного исследования Сороченко А.А. не вызывает сомнений в связи с тем, что разработана, апробирована и внедрена в практическое здравоохранение модель математического прогноза патологического снижения ОР и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО ($Se=93,75\%$; $Sp=74,07\%$), позволяющая выделить группу риска женщин, требующих своевременного профилактического лечения по сохранению ОР, предотвращения раннего эстрогендефицита, индивидуального выбора стратегии по реализации fertильности.

Необходимо отметить, что полученные результаты исследования успешно внедрены не только в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, но и работу Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Краснодара.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертационная работа Сороченко А.А. построена традиционно, содержит ёмкое введение, обзор литературы, глав, отражающих материал и методы исследования, результаты собственных исследований, анализ собственных данных, консолидирующей, демонстрирующей значимость оценки овариального резерва у женщин с ХрСО, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Общий объем диссертации составляет 124 страницы машинописного текста. Для иллюстрации материала представлено 26 таблиц и 42 рисунка. Представлены 156 источников литературных данных: 71 – отечественных, 85 - зарубежных, строго соответствующих ссылкам в тексте.

В введении лаконично, компактно изложена информация об актуальности и степени разработанности темы, представлены цель, задачи, научная, теоретическая, практическая значимость исследования, новизна, научные положения, выносимые на защиту, показан дизайн исследования. Указаны сведения об апробации диссертационного исследования, публикациях, отражающих тему диссертационного исследования и полученных данных.

«Обзор литературы» выстроен таким образом, что формируется представление о современных достижениях по изучению ХрСО, ОР, их взаимной связи, сложностям в их диагностике. Показана контраверсионность, недосказанность в интерпретации маркеров ОР при гинекологических заболеваниях, вступлении в программы ЭКО. Несмотря на имеющиеся отечественные и зарубежные сведения, отраженные в равной степени, замечена

их недостаточность, обосновывающая выбор темы и дизайна настоящего диссертационного исследования. Литературные источники соответствуют глубине поиска 1- 5 лет, за исключением «фундаментальных» трудов, в полной мере отражают актуальность вопроса.

Глава «Материалы и методы» подробно излагает дизайн, период исследования, критерии набора пациенток или их исключения, четко отражает принцип формирования клинических групп, ясно и компактно представляет все используемые методы исследования, позволяющие в полной мере выполнить поставленные задачи. Охарактеризованы используемые методы статистического анализа данных, дана их интерпретация в оценке значимости различий, исхода, прогноза.

Глава «Результаты собственных исследований» выстроена в логике выполнения задач исследования. Дифференцирована клинико-анамнестическая характеристика женщин репродуктивного возраста с ХрСО, показана значимость таких факторов, как ИМТ ($p=0,01$), длительность болевого синдрома ($p=0,000003$) и бесплодия ($p=0,000002$). Замечена связь между проживанием в городе и ХрСО ($ОШ=2,07$, 95% ДИ 1,13-3,79), что крайне важно при формировании диспансерных групп. Представлены статистически значимые различия ($p<0,05$) конкретных маркеров ОР у женщин с ХрСО в различные репродуктивные фазы. Так, ранний репродуктивный период от периода расцвета значимо отличает уровень эстрадиола, от позднего – два маркера (уровень АМГ и объем яичников); период расцвета от позднего репродуктивного – три маркера (уровень ФСГ, АМГ и объем яичников). На основании дискrimинантного анализа установлена специфичность ОР при ХрСО в зависимости от фазы репродуктивного возраста, в динамике через 6 месяцев и 12 месяцев. Убедительно доказана линейная связь между длительностью болевого синдрома, обусловленного ХрСО, и параметрами овариального резерва. Обосновывая предположение о сопряженности патологического снижения ОР с рисками раннего эстрогендефицита, показана связь между толщиной железистой ткани молочной железы и объемом яичника, уровнем ФСГ, АМГ; между диаметром уретры и объемом яичника. Крайне важным является выявленная корреляция

между диаметром уретры и объемом яичника исключительно в позднем репродуктивном периоде. Диссертантом не только обоснованы рекомендации по своевременному назначению гормонотерапии, но и представлены общемировые контраверсионные мнения по данному вопросу.

Глава «Анализ собственных результатов» аргументировано предлагает модели математического прогноза ОР женщин с ХрСО. На основании бинарной логистической регрессии установлены дифференцирующие значения («точки отсечения») различных маркеров ОР, диаметра уретры и толщины железистой ткани молочной железы с точностью прогноза более 80%. Использован дискриминантный анализ, позволяющий классифицировать женщин в разные репродуктивные периоды с ХрСО и без него (группа контроля), предлагая модели прогнозирования ОР. На основании обучения автоматизированных нейронных сетей установлены нелинейные связи между параметрами овариального резерва у женщин с ХрСО и группы контроля в зависимости от фазы репродуктивного возраста; фазой репродуктивного возраста, наличием ХрСО и маркерами ОР исходно, через 6 месяцев и 12 месяцев. Представленная графическая демонстрация значительно облегчает восприятие материала, не оставляет сомнений в их правомочности.

В заключительной главе «Значимость оценки овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом» дано не только научное обоснование модели математического прогноза патологического снижения ОР и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО, но и представлены аналогичные или контраверсионные литературные сведения, либо обоснована новизна представленных результатов. Сороченко А.А. выстроила последовательность изложения собственного материала, его анализ, обоснование математических моделей, выбор самых современных методов прогнозирования, применяемых во всем мире, таким образом, что у читателя не остается сомнения в достоверности, значимости сформулированных выводов. Выводы являются квинтэссенцией исследования, компактным изложением глав диссертации. Практические рекомендацииозвучны выводам и положениям, выносимым на защиту, но не дублируют их, адаптированы к использованию в

клинической деятельности.

Литература представлена как отечественными, так и зарубежными источниками, сведения точно соответствуют ссылкам диссертационной работы. Важно, что источники современны, в основном, представлены диапазоном 1-2-5 лет, отражают все затрагиваемые аспекты.

Личный вклад соискателя в исследование заключается в прямом участии в разработке концепции и дизайна исследования, формулировке цели, задач, получении собственных результатов, анализе данных и их интерпретации, формулировке выводов, положений на защиту, практических рекомендаций, подготовке публикаций по выполненной работе.

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, 3 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, соответствуют теме диссертационного исследования, в полной мере отражают основные результаты и положения диссертационного исследования.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. 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 сальпингофоритом» 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 fertильности, профилактики эстрогенодефицита в репродуктивном возрасте.

Диссертация Сороченко А. А. полностью соответствует требованиям,

предъявляемым к 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:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
"Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(шифр специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология)



Л.А. Озолиня

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных



Л.А. Озолиня

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Тел. +7 (495) 434-14-22,
E-mail: ozolina@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Л.А. Озолини «Заверяю»

Ученый секретарь Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования "Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Милушкина Ольга Юрьевна



« 16 » июня 2020 г.

Сведения об оппоненте

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

Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова", Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Контактный телефон с кодом города	+7 (495) 434-03-29
Адрес электронной почты	rsmu@rsmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации.
Сведения о руководителе организации	Лукьянов Сергей Анатольевич, ректор, доктор биологических наук, академик РАН
Сведения о составителе отзыва из организации	Озолиня Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета
Основные работы по теме диссертации (за последние 5 лет)	1.Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р. Профилактика воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша. Возможности современных методов физиотерапии // Лечение и профилактика. 2018. Т. 8. № 2. С. 48-55. 2.Лапина И.А., Озолиня Л.А., Насырова Н.И., Патрушев Л.И., Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р. Комплексный подход к лечению бесплодия, обусловленного

воспалительными заболеваниями органов малого таза // Гинекология. 2016. Т. 18. № 2. С. 56-62.
 3.Доброхотова Ю.Э., Озолиня Л.А., Бондаренко К.Р., Лапина И.А., Дворников А.С. Возраст-ассоциированные особенности восстановления и поддержания влагалищной микробиоты при лечении инфекционных заболеваний женских половых органов // Гинекология. 2016. Т. 18. № 4. С. 32-38.
 4.Озолиня Л.А., Лапина И.А., Бондаренко К.Р. Профилактика инфекционных осложнений малых гинекологических операций // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. № 1. С. 16-20.
 5.Озолиня Л.А., Бондаренко К.Р., Лапина И.А. Патогенетическая терапия бактериального вагиноза – приоритеты и акценты // Медицинский совет. 2015. № 20. С. 64-67.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

Озолиня Людмила Анатольевна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Л.А. Озолиня

Подпись профессора Л.А. Озолини «Заверяю»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
доктор медицинских наук, доцент



О. Ю. Милушкина

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 10
Web: www.rsmu.ru
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Тел. +7 (495) 434-14-22

«16» октябрь 2020 г.

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

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Сороченко Анжелики Анатольевны на тему: «Прогнозирование снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингофоритом», 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.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
акушерства и гинекологии лечебного факультета
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования "Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Л.А. Озолиня

Специальность: 14.01.01- «Акушерство и гинекология».
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Тел. +7 (495) 434-14-22,
E-mail: ozolina@yandex.ru

Подпись профессора Л.А. Озолини «Заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент



О. Ю. Милушкина

16 июня 2020