

«Утверждаю»

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Д.О. Иванов

«09» сентября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Жуковец Ирины Валентиновны на тему «Становление и реализация репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса», представленной в диссертационный совет Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы исследования

Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков, как будущих матерей, в настоящее время имеет особое значение в связи с высокой общей заболеваемостью и ее влиянием на формирующееся репродуктивное здоровье и выдвигается в число наиболее приоритетных задач. Распространенность эндокринной патологии в возрастной группе 16–17 лет в 5 раз выше, чем в общей популяции. Распространенность дисфункции гипоталамуса (Е 23.3) в пубертатном периоде среди девочек составляет от 7,1 до 25% и за последние 20 лет наблюдается ее рост практически в 2 раза. Дисфункция гипоталамуса заслуживает отдельного внимания в связи с высокой частотой развития ожирения у 30 – 83%, нарушением процессов полового созревания у 25,9%, менструального цикла у 40 – 73,3%. Важность исследования обусловлена тем, то женщины с избыточной массой тела и ожирением имеют высокую группу риска по развитию нарушений менструальной

Связь выполненной работы с планами отраслевой науки

Диссертация «Становление и реализация репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса», соответствует специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Работа проведена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данного диссертационного исследования неоспорима и заключается в том, что впервые проведено проспективное исследование ($6,1 \pm 0,46$ года) девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями, установлены особенности становления и реализации репродуктивной функции, а также проведен анализ патофизиологических механизмов развития репродуктивных нарушений у этого контингента. Автором показано, что состояние полового развития девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением характеризуется ускоренным развитием молочных желез и вторичной аменореей у 30,8%. При обследовании этого же контингента в репродуктивном возрасте первичное бесплодие диагностировано у 30,2%, вторичное – у 16,3% женщин.

Впервые установлено, что нарушения становления репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением ассоциированы с активацией клеточного звена иммунитета, при этом провоспалительные цитокины имеют прямую корреляционную связь с уровнем кортизола и обратную – с ингибином В.

Автором установлено, что у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде первичное бесплодие было ассоциировано со значимыми нарушениями углеводного и липидного обмена,

дизрегуляцией нейроэндокринной системы и клеточного звена иммунитета, а также снижением прогестероновых рецепторов в эндометрии. Впервые установлена значимость активности NF- κ B в патогенезе развития первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде.

Получены новые данные о значимости вторичной аменореи в пубертатном и репродуктивном возрасте в развитии риска ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе. Впервые при проспективном исследовании установлены предикторы ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе: увеличение IL-1 β на фоне снижения IL-10 и увеличения TNF- α /IL-10 в сыворотке крови, сдвиги в последовательности формирования ворсинчатого дерева, развитие воспаления, дистрофия и дегенерация ворсин хориона.

Получены новые данные по распространенности и факторам риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин, имевших в пубертатном периоде дисфункцию гипоталамуса и метаболические нарушения.

Впервые установлены прогностические математические модели развития возможного первичного бесплодия, включавшие следующие предикторы: TNF- α /IL-10, тестостерон, индекс НОМА, ингибин В, гликоделин, триглицериды – у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями; IL-10, гликоделин, ХС ЛПНП – у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе. Для прогнозирования ранних потерь беременности имело значение определение отношения TNF- α /IL-10 в сыворотке крови; гестационного сахарного диабета – определение инсулина в сыворотке крови и индекса массы тела (вне беременности).

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

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Жуковец И.В., основаны на достаточном количестве фактического материала, обусловлены корректным и достаточно трудоемким дизайном исследования. Автором проведено проспективное исследование (с 2000 по 2014 г.) девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса, госпитализированных в гинекологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» с нарушениями менструального цикла. В исследовании выделены опорные точки: первая – пубертатный период – девочки-подростки с дисфункцией гипоталамуса; вторая – репродуктивный возраст (конечная) – девочки-подростки с дисфункцией гипоталамуса по достижении ими репродуктивного возраста через $6,1 \pm 0,46$ года. Достоверность проспективного исследования подтверждена оценкой внутренней валидности исключенных и включенных в дальнейшее исследование женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса в анамнезе. Цель работы и задачи сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде выводов и практических рекомендаций. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом исследований с использованием современных методов диагностики, сертифицированного оборудования и реактивов, выполненных при личном участии автора, базируются на глубоком анализе литературных данных и критической оценке результатов собственного исследования. При оценке результатов исследования использована интегрированная система для комплексного статистического анализа Statistica 6.1 (Statsoft Inc., R США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Таким образом, обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе расширены представления о патогенетических механизмах развития нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями. Теоретическую значимость имеют полученные научные данные, демонстрирующие роль углеводного и липидного обмена, нейроэндокринной регуляции, клеточного звена иммунитета и их взаимосвязи в патогенезе развития нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями.

Важным с практической точки зрения имеет определение совокупности выявленных первостепенных факторов риска, наилучшим образом предсказывающих вероятность развития ожирения, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями; предсказывающих вероятность развития первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде: гормонозависимые заболевания (олигоменорея, полименорея, СПКЯ, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия), дислипидемия в пубертатном периоде (ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л и триглицериды $>1,7$ ммоль/л) и наличие биохимических маркеров (снижение IL-10, гликоделина, увеличение ХС ЛПНП).

Определена совокупность факторов риска и биохимических маркеров ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе: вторичная аменорея в пубертатном и репродуктивном возрасте, отношение TNF- α /IL-10 в сыворотке крови. Доказана практическая целесообразность исследования определенных показателей клеточного звена иммунитета в сыворотке крови у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе для прогнозирования вероятного бесплодия и ранних потерь беременности. На основании результатов проспективного исследования дано научное обоснование программы по сохранению и восстановлению

репродуктивного здоровья у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа Жуковец Ирины Валентиновны представляет собой законченный труд, изложенный на 287 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Используемая литература включает 295 источников, из них 193 – зарубежных.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам выполненных исследований опубликовано 56 печатных работ, из них 20 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов Министерства образования и науки России, в том числе 3 – в журналах и изданиях международной базы SCOPUS, 3 – в международной базе данных Web of Science, и 5 патентов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен правильно и полностью отражает основные положения диссертации.

Внедрение в практику основных результатов работы

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу детских поликлиник, женских консультаций Министерства

здравоохранения Амурской области, отделение детской и подростковой гинекологии ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», гинекологических отделений ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Целесообразно внедрение полученных результатов в работу центров охраны репродуктивного здоровья подростков, центров охраны здоровья семьи и репродукции.

Материалы используются для практических занятий и лекций со слушателями циклов повышения квалификации, непрерывного медицинского образования кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, аспирантами и ординаторами.

Отзыв обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 02.04.2018, протокол № 8, на заседании присутствовало 18 человек.

Замечания

Принципиальных замечаний по существу работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Жуковец Ирины Валентиновны на тему «Становление и реализация репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук посвящена актуальной теме, является законченной научно-квалифицированной работой, имеющей большое значение для акушерства и гинекологии, в которой на основании выполненных автором исследований, с применением современных методов, предложено решение важной проблемы –

нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и обоснована программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья. По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации за №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.16 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор работы заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

и.о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом гинекологии детского возраста
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Рухляда Николай Николаевич

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Тел/факс: +8(812)5423983

e-mail: spb@gpma.ru

Подпись доктора медицинских наук Н.Н. Рухляда заверяю:



Рухляда Н. Н.
Удостоверяется
И. В. Кофеева с.н.н.
04 2018 г.