

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
**ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**  
**(ФГБОУ ВО ЧГМА МИНЗДРАВА РОССИИ)**  
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.  
факс (3022) 323058, тел. (3022) 35-43-24  
E-mail: pochta@chitgma.ru  
ОКПО 01963574, ОГРН 1027501147960  
ИНН/КПП 7536010483/753601001  
*26.05.2021г. № 01/757*

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ЧГМА  
МИНЗДРАВА РОССИИ,  
доктор медицинских наук, доцент  
**Зайцев Дмитрий Николаевич**



«*26.05.2021*» 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Круско Ольги Владимировны на тему: «Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста», представленной к защите в диссертационный совет Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

#### **Актуальность темы исследования**

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку СПКЯ – социально значимое эндокринное патологическое состояние, которое является частой причиной бесплодия, преждевременных родов, выкидышей, осложнённой беременности, сопровождается психологическими расстройствами и снижением качества жизни женщин. Среди женщин репродуктивного возраста

распространённость синдрома составляет 5-20%. У женщин с нарушениями менструального цикла частота встречаемости СПКЯ варьирует от 16,5 до 46%. Среди пациенток, имеющих клинические проявления избытка андрогенов, синдром выявляется в 72,1–82,0% случаев, а в структуре ановуляторного бесплодия его частота составляет 55–91%. СПКЯ характеризуется гиперандрогенией (клиническая и/или биохимическая), олиго/ановуляция и морфологическими проявлениями поликистоза яичников, при этом избыточная выработка андрогенов яичниками является ключевым звеном в патогенетической картине заболевания. Помимо этого, синдром сопровождается метаболическими нарушениями, включая ожирение, инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. К настоящему времени предложено несколько теорий развития СПКЯ, однако, все они не могут полностью раскрыть причины и детали механизмов его возникновения. Большое патогенетическое значение репродуктивных нарушений имеет активация реакций окислительного стресса и снижение мощности антиоксидантной защиты. Накопление продуктов свободнорадикального окисления в организме, содержащих альдегидные и карбонильные группы, может инициировать процесс карбонильного стресса. При этом, нет чётких представлений о взаимообусловленных изменениях функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с СПКЯ в зависимости от периода репродуктивного возраста. В связи с этим, научная проблема, изучаемая в диссертационной работе О.В. Круско на тему: «Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста», является актуальной, а ее решение позволяет расширить представления о патогенетических механизмах СПКЯ.



## Научная новизна исследования

В диссертации, на основании полученных результатов, автором получены приоритетные данные о сравнительных характеристиках показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с СПКЯ, рекрутированных из популяционной выборки, в различные периоды фертильного возраста.

Установлено, что у женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте отмечается повышение 17-ОН-прогестерона (17-ОН-пр) и сульфатированной формы дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), в то время как у женщин позднего репродуктивного возраста отмечается только повышение 17-ОН-пр в пределах референсных значений по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста.

Показано, что окислительный стресс сопровождает течение СПКЯ на протяжении всего репродуктивного периода, о чём свидетельствуют значения интегрального коэффициента. Окислительный стресс в раннем репродуктивном возрасте реализуется на фоне снижения активности ферментативных и неферментативных систем, тогда как особенностью его в позднем репродуктивном возрасте является накопление продукта деструкции ДНК (8-гидрокси-2'-деоксигуанозина), отражающего выраженность генотоксических процессов.

Впервые установлено, что у женщин с СПКЯ различных возрастов наблюдается снижение одного из основных показателей карбонильного стресса – метилглиоксаля (MGo), что может быть обусловлено его вовлечённостью в регуляторные процессы.

Установлены изменения внутри- и межсистемных функциональных связей показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с СПКЯ в зависимости от возрастного фактора. В раннем репродуктивном возрасте у женщин с СПКЯ отмечается потеря большинства межсистемных связей, характерных для групп контроля, а также увеличение количества

внутрисистемных зависимостей неферментативных компонентов с прооксидантными факторами. Изменения корреляционных взаимоотношений в позднем репродуктивном возрасте у женщин с СПКЯ характеризуются активным вовлечением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), супероксиддисмутазы (СОД) и восстановленной формы глутатиона (GSH) в межсистемные взаимодействия.

Впервые у женщин с СПКЯ различных возрастных периодов установлены наиболее значимые гормонально-метаболические показатели (MGo, 17-ОН-пр, общая антиокислительная активность (АОА), ДГЭА-С, лютеинизирующий гормон (ЛГ), ретинол – для женщин раннего репродуктивного возраста; MGo, 8-ОНdG, 17-ОН-пр, ЛГ, окисленный глутатион (GSSG) – для женщин позднего репродуктивного возраста), позволяющие патогенетически обосновать подходы к коррекции выявленных нарушений.

На основании полученных результатов разработана концептуальная схема изменений параметров гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа Круско О.В. построена в традиционном стиле, изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы (122 отечественных и 96 иностранных источников). Текст работы иллюстрирован 7 таблицами и 24 рисунками. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК. Автором обоснована актуальность



выбранной темы, ясно сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Глубокий анализ данных литературы и использование высокоинформативных методических приемов позволили автору показать результаты, обладающие научной ценностью и практической значимостью.

### **Практическая значимость исследования**

Результаты настоящей работы позволяют расширить представления о патогенетических механизмах СПКЯ и обосновать индивидуальные возрасториентированные подходы к коррекции выявленных нарушений.

Было показано, что окислительный стресс сопровождает течение СПКЯ на протяжении всего репродуктивного периода. Однако, в более позднем репродуктивном возрасте окислительный стресс более выражен. В связи с этим необходима своевременная диагностика и коррекция проявлений окислительного стресса у женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном периоде с целью минимизации генотоксических эффектов в позднем репродуктивном возрасте.

### **Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора**

Работа выполнена в период с 2017 по 2021 гг. на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, лаборатории патофизиологии и лаборатории гинекологической эндокринологии. Набор субъектов в группы производился гг. Иркутск и Улан-Удэ и в пос. Бохан Иркутской области (неселективная популяционная выборка) в рамках ежегодного профилактического осмотра по месту работы. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования О.В. Круско обоснованы на достаточном количестве фактического клинического материала: обследовано 1492 женщины репродуктивного

возраста (от 18 до 45 лет), из которых была сформирована группа здоровых женщин – «супер-контроль» (n = 153) и группа женщин с СПКЯ (n = 177). Из группы «супер-контроля» и группы женщин с СПКЯ были отобраны женщины, находящиеся в фолликулярной фазе менструального цикла (n=92) и вошедшие в основные группы исследования. Затем основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от периода репродуктивного возраста: ранний (от 18 до 35 лет) и поздний (от 35 до 45 лет) репродуктивный возраст. Цель исследования и поставленные задачи для ее решения сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде выводов. Выводы обоснованы и подтверждены фактическим материалом диссертации. Задачи исследования решены полностью. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, базируются на глубоком анализе литературы и оценке результатов собственного исследования; доказаны с помощью методов статистического анализа. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов.

Таким образом, достоверность полученных результатов исследования, выполненного автором, не вызывают сомнения.

Список литературы составлен грамотно и указывает на большой объем проработанной отечественной и зарубежной литературы.

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы соответствует паспорту специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Личный вклад автора состоит в проведении информационно-патентного поиска, получении исходных данных (анкетирование женщин, обработка образцов крови, проведение гормональных и биохимических исследований), статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста диссертации.



## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные результаты могут быть применены в учебном процессе кафедр патологической физиологии, нормальной физиологии, акушерства и гинекологии, эндокринологии медицинских и биологических вузов, а также в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям. Результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения, в разработке новых схем лечения СПКЯ в зависимости от возрастного фактора.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс кафедры физико-химической биологии, биоинженерии и биоинформатики, кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» и кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Апробация работы и материалы диссертации представлены и обсуждены на научных представительных конференциях различного уровня. Важно подчеркнуть, что по материалам диссертации опубликовано 10 работ в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 7 работ – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Зарегистрирована 1 база данных.

Диссертация написана хорошим языком, интересно читается. Основные ее положения логично вытекают из полученных автором данных и не вызывают возражений.

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р. 7.0.11-2011. Содержание автореферата достаточно полно раскрывает сущность проблемы и отражает основные положения диссертации.

По результатам оценки настоящей работы принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Почему вы взяли для изучения только один показатель карбонильного стресса – метилглиоксаль?
2. Согласно дизайну исследования, забор крови у женщин производили с 1 по 12 день менструального цикла. Ранее исследователями было показано, что функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» имеет свои особенности в разные дни менструального цикла. Было это как-то учтено в данной работе?
3. Как вы считаете, с чем связан более выраженный окислительный стресс у женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Круско Ольги Владимировны на тему: «Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология, является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится решение научной задачи по выяснению закономерностей изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и их взаимосвязей у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической



значимости, полноте изложения и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, с изменениями Постановления Правительства РФ от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым ВАК Минобразования и науки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на совместном заседании кафедр патологической физиологии и нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации «10» мая 2021 г, протокол № 17

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия»  
Министерства здравоохранения РФ

Цыбиков Намжил Намзатович

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нормальной физиологии  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия»  
Министерства здравоохранения РФ

Витковский Юрий Антонович

Подпись заверяю:

Подпись Н.Н. Ундарилова заверяю  
Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава России  
  
Коржова Т.А.



Подпись Ю.А. Витковского заверяю  
Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава России  
  
Коржова Т.А.