ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны о диссертационной работе Осадчей Евгении Игоревны на тему: «Стратегия ведения пациенток с функциональной стресс- ассоциированной хронической ановуляцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность темы

Диссертационное исследование Осадчей Евгении Игоревны посвящено актуальной проблеме современной репродуктологии - совершенствованию подходов к профилактике и разработке алгоритмов восстановления менструального цикла у женщин с хронической ановуляцией, развивающейся на фоне стрессового воздействия.

Необходимость подобной работы продиктована современными реалиями: возрастающая психоэмоциональная нагрузка и трансформация уклада жизни оказывают всё более заметное влияние на репродуктивную функцию. Однако помимо социально-экономических факторов ключевое значение приобретают ухудшение соматического здоровья женщин и тенденция к более позднему материнству.

Несмотря на значительное число междисциплинарных исследований и накопленные данные о биологическом возрасте женщины и состоянии овариального резерва, многие аспекты управления функцией яичников остаются не до конца изученными. В частности, дискуссионными остаются вопросы о том, какие именно маркеры стресса наиболее объективно отражают его стадию, посредством каких механизмов стресс воздействует на фертильность и какой подход - медикаментозный, психотерапевтический или применение вспомогательных репродуктивных технологий -- является оптимальным для восстановления репродуктивной функции в каждом конкретном случае.

8 листов № 1230/02-23-94
31 08 2026
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В ходе работы автор существенно дополнил существующие представления о механизмах влияния хронического стресса на овуляторную функцию. Автором установлено, что стадии стресса, определяемые по шкале воспринимаемого стресса (PSS) и подтвержденные динамикой уровня кортизола и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в слюне, не демонстрируют прямой корреляции с яичниковой регуляцией. Наиболее информативным предиктором эффективности терапии и вероятности восстановления овуляции выступает интегральный показатель - соотношение ДГЭА/кортизол.

Автором показано, что однократное определение кортизола в крови обладает меньшей диагностической ценностью по сравнению с оценкой суточного ритма секреции кортизола в слюне. Автором выявлено, что десинхронизация циркадного ритма кортизола ассоциирована с повышением уровня пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ), что требует дополнительной коррекции для достижения двухфазного менструального цикла. Предикторная модель, включающая комбинацию показателей PSS, свободного Т4, пролактина и соотношения ДГЭА/кортизол, признана автором наиболее эффективной для прогнозирования успешности восстановления репродуктивной оси до начала лечения.

Практическая ценность работы заключается в разработке и внедрении диагностического алгоритма для пациенток с хронической ановуляцией на фоне стресса. В его структуру вошли ультразвуковые критерии ановуляции, функциональные диагностические тесты, психометрическое тестирование и оценка гормонального профиля хронического стресса. Дополнительно предложены две модели стратификации риска (базовая и альтернативная), позволяющие оценить вероятность достижения овуляции на этапе первичной диагностики. Созданная программа для ЭВМ дает возможность индивидуально прогнозировать успех терапии; пациенткам с высоким риском персистенции ановуляции рекомендовано продление лечебных мероприятий

(включая психологическую поддержку и фармакотерапию) на срок более 6 месяцев.

В основную группу вошли 54 женщины с вторичной функциональной ановуляцией, в контрольную -- 60 пациенток репродуктивного возраста без репродуктивных нарушений. Дизайн исследования, репрезентативность выборки, применяемые методы и статистическая обработка данных (включая U-критерий Манна-Уитни, ROC-анализ) подтверждают достоверность и обоснованность полученных результатов.

Можно отметить, что предложенные лабораторные тесты доступны в большинстве современных лабораторий.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Диссертантом показано, что патогенез функциональной хронической ановуляции при хроническом стрессе не ограничивается абсолютными значениями гормонов, а имеет значение и истощение адаптационных возможностей организма. Объективным подтверждением этого служат статистически значимое снижение показателя ДГЭА-С/кортизол (<20) и нарушение циркадного ритма секреции кортизола в слюне.

Автор показал, что восстановление овуляторной функции у данной категории пациенток достигается не только гормональной заместительной терапией, что, является весьма дискуссионным утверждением, но и обязательным включением мероприятий, направленных на снижение аллостатической нагрузки (когнитивно-поведенческая терапия, коррекция образа жизни, восполнение микронутриентной недостаточности). В результате такого комплексного подхода диссертант диагностирует нормализацию суточного ритма кортизола и повышение адаптационного индекса (ДГЭА-С/кортизол) в группе с благоприятным исходом.

Автор выявил, что комбинированная оценка уровня воспринимаемого стресса (PSS < 29 баллов) и соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (225) позволяет уже на этапе первичного обследования выделить пациенток с

высокой вероятностью успешного ответа на терапию. А функциональное состояние щитовидной железы является важным независимым предиктором эффективности терапии стресс-ассоциированной ановуляции. Снижение уровня свободного Т4 (< 9,8 пмоль/л) и свободного Т3 (< 4,45 пмоль/л) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и имеет самостоятельную прогностическую ценность (AUC = 0,75 и 0,72 соответственно).

Предложена двухуровневая система стратификации риска первичного отбора и углубленный (PSS + соотношение ДГЭА-С/кортизола. Такой подход позволяет сделать акцент на управлении стрессом и восстановлении адаптационных ресурсов организма.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты и сформулированные на их основе выводы могут быть внедрены в практическую деятельность акушерско-гинекологических, эндокринологических отделений, в работе клинических психологов и неврологов, а также использованы в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских вузов и ординаторов.

Содержание диссертации.

Диссертация оформлена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего изучения темы, библиографический список, перечень сокращений и приложения. Работа изложена на 149 страницах (без приложений); содержит 29 таблиц и 9 рисунков. В приложениях представлены статистические материалы и результаты научно- исследовательских работ по теме диссертации.

В первой главе (п.1.1-1.3, с.15-44) проведен глубокий анализ отечественных и зарубежных источников литературы. Автором освещены современные взгляды на патогенез ановуляции при хроническом стрессе, рассмотрены стадии стресс-реакции и их взаимосвязь с биологическими маркерами аллостаза. Представлены существующие подходы к лечению,

включая гормональную терапию, психологическую поддержку и модификацию образа жизни. Библиографический указатель содержит 200 источников (68 отечественных и 132 зарубежных).

Во второй главе (п. 2.1-2.8, с. 44-58) описаны методы исследования: психометрические тесты, оценка суточной динамики ДГЭА и кортизола в слюне, определение уровней гипофизарных, тиреоидных и надпочечниковых гормонов в сыворотке крови, функциональные и ультразвуковые тесты, а также методы статистической обработки.

В третьей главе (п.3.1-3.2, с.59-73) изложены результаты психологического тестирования, функциональной диагностики и оценки гормональных маркеров стресса. Автором выявлены статистически значимые различия между группами по уровню стресса (PSS), соотношению ДГЭА-С/кортизол, а также по уровням ТТГ, пролактина и свободного Т4, при этом показатели не выходили за пределы референсных значений. Содержание антимюллерова гормона не имело достоверных различий.

Четвертая глава (п. 4.1-4.2, с.74-95) посвящена результатам лечения и оценке прогностической значимости биомаркеров аллостатической нагрузки. Показано, что на фоне стандартной терапии восстановление спонтанной овуляции достигается лишь у 61,1% пациенток. На основании ROC-анализа предложены прогностические модели, позволяющие уже на этапе первичного обращения предсказать эффективность терапии и оптимизировать ее длительность. В качестве «целевых» параметров, ассоциированных с благоприятным исходом, определены: ТТГ < 4,25 мкМЕ/л, Т4 св. 9,8 пмоль/л, Т3 св. 2 4,45 пмоль/л, пролактин < 650 мкМЕ/мл и PSS < 29 баллов.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа по выявлению особенностей

ведения женщин с мультифолликулярными яичниками для реализации репродуктивной функции» (№2025668165 от 11.07.2025).

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует ее окончательному варианту.

Вопросы и замечания

Работа имеет в большей степени теоретическую значимость. В работе рассматриваются механизмы влияния стресса на развитие ановуляции, разработаны критерии оценки эффективности лечения. Однако, дискуссионным является выбор препаратов МГТ/ЗГТ для восстановления овуляторной функции. Не ясен механизм действия данной группы препаратов. По какому принципу назначали, кому и по каким показаниям назначались те или иные гормональные препараты. Спорным является и утверждение автора о низком уровне эстрогенов у всех пациенток с ановуляцией. Не совсем понятно, когда нужно добавлять когнитивную терапию, модификацию образа жизни, а когда ограничиваться только гормональной терапией или только дополнительными методами устранением стресса.

Очень много мелких задач - 7. Некоторые задачи целесообразно объединить, что объясняет и большое количество - 8 - мелких выводов. В выводах некорректно указывать, что изменения произошли в «первой», «второй» группе, необходимо указывать клинические характеристики этих групп.

Автором указано, что работа проводилась в три этапа, но, по сути, это одно исследование с разными точками контроля.

В автореферате недостаточно конкретных цифр, допускаются простые утверждения: «больше», «меньше»», улучшилось» - без конкретного указания значений. Для наглядности в автореферат целесообразно включить таблицы

или рисунки. В автореферате имеется только УЗ картинка яичников (не понятно для чего) и одна таблица.

Вопросы:

1. Почему в качестве гормонального лечения выбрана группа ЗГТ/МГТ? Каков механизм действия этих препаратов? Кому какие препараты назначать?

2. В чем заключается персонализированный подход к выбору метода лечения ановуляции? С чего начинать? Когда и кому необходимо назначать когнитивную терапию, микронутриенты, гормоны, рекомендовать модификацию образа жизни?

Заключение

Диссертационная работа Осадчей Евгении Игоревны на тему «Стратегия ведения пациенток с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией» является завершенным самостоятельным научным исследованием, в котором решена актуальная научно-практическая задача прогнозирование эффективности и обоснование персонифицированной терапии стресс-индуцированной функциональной ановуляции.

По своей актуальности, научной новизне, и достоверности полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертанту Осадчей Евгении Игоревне может быть присвоена ученая

степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский университет),

Доктор медицинских наук, профессор

Подпись _____ Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ю.Э. Доброхотовой «заверяю»:

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

Минздрава России (Пироговский университет),

доктор медицинских наук, доцент

Подпись _____ Демина Ольга Михайловна

«24» _____2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр.7
+7 (499) 237-40-33, lf001@rsmu.ru, pr.dobrohotova@mail.ru

с отзывом ознакомлена 31.08.2026г