

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Сафиной Асии Ильдусовны на диссертационную работу Михеевой Елены Михайловны «Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Рецензируемая работа посвящена актуальной проблеме педиатрии – оценке состояния здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время методы ВРТ используются во всем мире, в связи с увеличением частоты бесплодия среди семейных пар, а также повышением доступности лечения и государственного финансирования данных программ. С 1978 года в мире более 10 миллионов детей были рождены благодаря применению методов ВРТ. В Российской Федерации, как и во многих странах, отсутствует национальный регистр детей, зачатых с помощью ВРТ. При участии Российской Ассоциации Репродукции Человека в России ведется регистр случаев применения ВРТ, однако он не содержит информации об особенностях здоровья и развития детей. Остается нерешенным вопрос о факторах, влияющих на формирование здоровья этих детей, а также связи выявляемых нарушений с используемыми технологиями и причинами бесплодия родителей. В отечественных и зарубежных публикациях указывается на высокий риск неблагоприятных изменений здоровья в постнатальном онтогенезе: перинатальных поражений

центральной нервной системы, врожденных пороков развития, тяжелых инфекционных заболеваний, преждевременного родоразрешения и рождения маловесными к гестационному возрасту. Необходимо отметить, что особенности развития «детей из пробирки» изучены подробнее на первом году жизни, однако получены противоречивые данные. Исследования, включающие длительное наблюдение за детьми, рожденными с применением ВРТ, представлены в отечественной литературе единичными публикациями.

На сегодняшний день, частота осложненного течения неонатального периода, спектр заболеваний у детей грудного и раннего возраста отличаются высокой гетерогенностью данных, а состояние иммунитета у доношенных и недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, остается малоизученным. Важное значение для современной педиатрии приобретает поиск прогностических маркеров развития рекуррентного течения респираторных инфекций как на первом году жизни, так и в раннем возрасте, у детей, зачатых с применением ВРТ. Учитывая все вышеизложенное, диссертационная работа Михеевой Е.М., посвященная изучению здоровья детей в раннем возрасте, зачатых с использованием ВРТ, с целью оптимизации тактики их ведения, на основании изучения клинико-иммунологических показателей, является актуальной и своевременной.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, сформулированы четко на основании данных, полученных в ходе выполнения работы. Достаточный объем клинического материала, понятный дизайн исследования, применение актуальных методов статистического анализа обеспечивают обоснованность полученных данных, а также выводов, положений и рекомендаций, сформулированных на их основе.

Исследование Михеевой Е.М. было основано на результатах обследований, проведенных с участием 174 детей, включая 82 ребенка группы

наблюдения, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, и 92 спонтанно зачатых детей группы сравнения.

Не вызывают сомнений научные положения, выносимые автором на защиту, организация работы с достаточным количеством клинических наблюдений. Для обработки полученных данных автор использовал современные методы статистического анализа, поэтому сформулированные выводы являются аргументированными, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

На основании полученных результатов диссертационной работы автор научно обосновал, разработал и предложил четкие практические рекомендации, которые, несомненно, имеют прикладное значение.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Результаты диссертационной работы Михеевой Е.М. основаны на достоверных данных, соответствующих установленным целям, задачам, дизайну исследования, а также корректном статистическом анализе полученных результатов с использованием актуального программного обеспечения.

Достоверность результатов определяется достаточным количеством обследуемых пациентов, объемом выполненных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, с включением специальных методов для оценки иммунологического статуса, направленных на достижение поставленной цели. Цели и задачи сформулированы четко.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования логично вытекают из полученных результатов, соответствуют целям и задачам, являются аргументированными.

В ходе диссертационного исследования было установлено, что на здоровье детей, зачатых с применением ВРТ, влияют неблагоприятные факторы перинатального периода, включая морфофункциональное состояние плаценты. Уточнен спектр выявляемых клинических и иммунологических нарушений у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в периоде новорожденности, грудном и раннем возрасте. Впервые выявлены предикторы рекуррентного течения респираторных инфекций.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Михеевой Елены Михайловны представляет собой оригинальное исследование, имеющее существенное значение для науки и практики. Изучение перинатальных и плацентарных факторов позволяет выявить плацентарные нарушения, прогнозировать осложненное течение неонатального периода и разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий. Результаты диссертационной работы Михеевой Е.М. и предложенная автором прогностическая модель на выявление группы высокого риска часто болеющих детей на основании комплексной оценки клинико-лабораторных данных, полученных в возрасте 1 месяца и 1 года, может быть использована для разработки превентивных мер, с целью снижения высоких показателей заболеваний органов дыхания.

Таким образом, результаты, полученные в ходе диссертационной работы, могут быть использованы в научно-исследовательской и клинической практике, а также в образовательном процессе на кафедрах неонатологии и педиатрии медицинских вузов страны.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование Михеевой Е.М. соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей - 3.1. Клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения - диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 12 печатных работ, включая 4 научные статьи отражающие основные результаты диссертации - в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Представлено 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Михеевой Е.М. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа и имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение и выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация изложена на 183 страницах компьютерного текста, содержит 5 рисунков и 62 таблицы. Список литературы представлен 334 источниками, из которых 132 отечественных и 202 зарубежных авторов.

Во введении автором убедительно доказана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Обоснована научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту, а также результаты апробации диссертации.

Обзор литературы посвящен анализу отечественных и зарубежных источников по теме исследования, написан в соответствии с целью и задачами исследования. Автором обсуждаются современные публикации о состоянии физического, нервно-психического, полового развития; особенностях эндокринного статуса, неврологических и кардио-метаболических заболеваний; риске импринговых болезней, разнообразных аномалий

развития и онкологической патологии у детей, зачатых с применением ВРТ. Обзор литературы дает представление о сохраняющихся дискуссиях, посвященных обсуждению заболеваний у этих детей, связанных с иммунитетом, включая нарушения обмена веществ, аллергическую патологию. Важно отметить, что большинство литературных ссылок апеллируют к работам последних пяти лет.

Во главе «Материалы и методы» приведены этапы и дизайн исследования, отражена общая характеристика клинических групп пациентов, критерии включения и исключения в исследование, описаны клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные, патоморфологические методы. Автором использованы современные методы статистического анализа с применением параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа и метода бинарной логистической регрессии.

Глава собственных исследований посвящена описанию полученных результатов и их анализу. Обследование пациентов проводилось по единому плану, что позволило корректно сопоставлять полученные результаты. Автор провела анализ клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных обследований детей в неонатальном, грудном и раннем возрасте, что позволило определить ряд новых факторов в формировании группы часто болеющих в раннем возрасте среди детей, зачатых с применением ВРТ. В конце каждой главы автор приводит обсуждение полученных данных. Результаты исследований иллюстрированы таблицами, рисунками.

Глава «Заключение» содержит обобщение и анализ полученных данных, они рассматриваются в сравнении с результатами других исследований, посвященных изучению состояния здоровья детей, зачатых с применением ВРТ.

Таким образом, диссертационная работа Михеевой Елены Михайловны является самостоятельным научным трудом, посвященным изучению здоровья детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ, проведенным в соответствии с современными стандартами и требованиями.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат Михеевой Е.М. детально отражает содержание диссертационного исследования, полностью соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Михеевой Е.М. представляет собой исследование с научной новизной и научно-практической значимостью. Проведенное исследование отличается высоким уровнем методологии, включающим глубокий анализ и интерпретацию полученных результатов. К достоинствам рецензируемой диссертации относится комплексный подход к изучаемой проблеме, решению поставленных задач с использованием современных клинических и лабораторных методов, применением высокоинформативных методов статистического анализа. Работа написана грамотным литературным научным языком, хорошо иллюстрирована. Содержание и оформление диссертации не вызывают принципиальных замечаний. Вопросов по диссертационной работе нет. Имеющиеся отдельные стилистические погрешности не влияют на достоинства данной работы, ее научной и практической значимости.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Михеевой Елены Михайловны на тему: «Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Пенкиной Надежды Ильиничны, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение научной задачи оптимизации индивидуальной профилактической программы детям, зачатым с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, на основании изучения клинико-иммунологических показателей, имеющее существенное

значение для неонатологов и педиатров, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Михеева Елена Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии  
имени проф. Е.М. Лепского  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России

А.И. Сафина

Подпись д.м.н., профессора А.И. Сафиной «заверяю»:

*19 сентября 2025 года*

Ученый секретарь  
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России  
д.м.н., доцент



Е.А. Ацель

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, д. 11

Тел.: +7(843)267-61-52 e-mail: [ksma.rf@kgma.info](mailto:ksma.rf@kgma.info); сайт: <https://kgma.info>

Тел.: +7 (843) 562-52-66 e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru)