

**ОТЗЫВ**  
**ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
на диссертацию Авакимян Вероники Артемовны  
«Повышение эффективности программы экстракорпорального  
оплодотворения у пациенток с аденомиозом», представленной на  
соискание учёной степени кандидата медицинских наук,  
по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

**Актуальность исследования.**

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило расширить возможности лечения различных форм бесплодия, в том числе и бесплодия, ассоциированного с аденомиозом. Однако качественного прорыва в решении этой проблемы к сожалению не произошло: частота наступления беременности у данных пациентов существенно ниже средних показателей и составляет не более 25% в расчёте на перенос эмбрионов. Причины этих неудач при эндометриозе в целом и аденомиозе в частности определяются многими факторами, основным из которых является развитие системного воспалительного ответа. Одним из проявлений системного воспаления при эндометриозе является хронический эндометрит, который занимает одно из ведущих мест среди причин неэффективности ЭКО. Процессы воспалительного характера сопровождают женщину в течение всей её репродуктивной истории: и не всегда они несут в себе отрицательные моменты. Так последними научными данными доказано положительное влияние половых продуктов мужчины в репродуктивных процессах через индуцирование воспалительно-подобной реакции в генитальном тракте женщины. При контакте с эякулятом активируются каскады определённых цитокинов и ростовых факторов, что приводит к изменению иммунологического статуса цервикальных структур и завершаются процессы децидуализации эндометрия, что приводит к его полноценной рецепции. При наличии системного воспалительного ответа реакция на эякулят становится избыточной и извращенной, что и может приводить к неудачам как в естественной репродукции, так и при ВРТ. В

результате предполагаемые механизмы инфертильности при аденомиозе представляются как нарушение имплантационного потенциала эндометрия и эмбриональный фактор, которые всё же на сегодняшний день остаются дискуссионными и очевидно, что их изучение в свете влияния на успех программы ЭКО при аденомиозе ранних степеней и разработка прегравидарной подготовки (ПГ) с целью повышения результативности ВРТ является несомненно актуальной. Именно эти проблемы решаются в диссертационном исследовании Авакимян Вероники Артемовны, которое посвящено повышению эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации.**

Достоверность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений и определяется характером и объёмом материала, адекватностью использованных методик. Результаты проспективного исследования базируются на достаточном объёме проведённых исследований (172 пациентки с бесплодием и аденомиозом 1 степени).

В работе использованы современные высокоинформативные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе определение уровня гормонов, цитокинового статуса периферической крови, цервикальной слизи и фолликулярной жидкости, факторов определяющих состояние имплантационного фактора эндометрия, для оценки качества эмбрионов использовали классификацию J. W. Lens.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2000, программы «STATISTICA» 6, 0. Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Майни-Уитни для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп. При построении бинарной



логистической регрессионной модели использовался метод обратной селекции. Информационная значимость предлагаемых пороговых величин и оценка качества полученной модели проводились с помощью ROC-анализа.

Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам, как и сами задачи полностью раскрывают определённую цель работы. Научные положения, выносимые автором на защиту, основаны на результатах исследования и аргументированы, выводы и практические рекомендации являются последовательным отражением сформулированных задач.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы несомненна.**

Диссертационная работа Авакимян В.А. является целостным, самостоятельно выполненным научным исследованием. Работой впервые доказано, что ранние стадии аденомиоза отрицательно влияют на исход программы ЭКО. Причём определяется это не эмбриональным фактором, который у пациенток репродуктивного возраста при аденомиозе ранних степеней не нарушен, а нарушением именно имплантационного фактора эндометрия, в частности, изменением его иммуноориентированного рецепторного потенциала. Поэтому основное внимание автор уделил именно имплантационным характеристикам эндометрия.

На основе регрессионного логистического анализа (в котором учитывались уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и RAIIL периферической крови и LIF цервикальной слизи и ПВИ-ЦС, определяемый соотношением уровней IL-6 и IL-10) разработана математическая модель оценки данного фактора, что позволило впервые выделить значимые параметры, определяющие степень нарушения имплантационного потенциала и ввести понятия «низкий» и «очень низкий» имплантационный потенциал эндометрия. Для повышения эффективности программы ЭКО у больных с аденомиозом ранних степеней была разработана дифференцированная схема прегравидарной подготовки с использованием диеногеста и иммунокоррекции дезоксирибонуклеатом

натрия, которые максимально восстанавливают иммунологические нарушения, приводящие к снижению рецептивности эндометрия и тем самым влияют на исход программы ВРТ.

Так же впервые установлено, что проведение дифференцированной предгравидарной подготовки к ЭКО у пациенток с аденомиозом ранней степени позволяет уменьшить количество осложнений гестационного процесса и увеличить количество своевременных родов.

### **Научно-практическая значимость исследования**

В своей работе Авакимян В.А. на основании полученных результатов, доказала максимальное влияние имплантационного фактора, выявила иммунологический дисбаланс, который требует корректировки. Используя данные клинического исследования, автором была предложена схема комплексной прегравидарной подготовки с использованием направленной иммунокоррекции дезоксирибонуклеатом натрия у пациенток с аденомиозом I стадии. Полученные итоговые данные о повышении эффективности ЭКО на фоне дифференцированной прегравидарной подготовки с учётом оценки степени снижения имплантационного потенциала у пациенток в аденомиозом (уменьшение количество осложнений беременности, ( $\chi^2$ ,  $p=0,712$ ) и увеличение количества своевременных родов ( $\chi^2$ ,  $p=0,805$ ) дают право рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении схему предгравидарной подготовки к ВРТ с направленной иммунокоррекцией. Полученные результаты исследования внедрены в работу гинекологического отделения ряда клиник г. Краснодара и заслуживают дальнейшего внедрения в широкую клиническую практику. Кроме того, материалы исследования используются в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Полученные результаты целесообразно использовать в педагогическом процессе на кафедрах соответствующего профиля в других медицинских Вузах. Целесообразно полученные в исследовании данные использовать как фундамент для последующих изысканий с целью повышения эффективности



лечения бесплодия у пациенток с различной гинекологической патологией.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле. Состоит из введения, обзора литературы, методологии исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 208 источников, включающих отечественных и зарубежных авторов.

В первой главе представлен обзор литературы, где детально рассматривается влияние аденомиоза именно ранних степеней на эффективность программы ЭКО. Подробно описывается патогенез и способы диагностики аденомиоза ранних степеней. Отдельное внимание уделяется проблемам иммунологического надзора над имплантацией. Рассматриваются возможные направления в лечении аденомиоз-ассоциированного бесплодия.

Во второй главе отражены результаты собственных исследований включающие клиническую характеристику обследованных пациенток, результаты лабораторной и инструментальной диагностики в исследуемых группах, где подробно охарактеризованы группы исследования, детально описана клиническая картина аденомиоза у обследованных женщин, структурирована сопутствующая генитальная и экстрагенитальная патологии. Оценивая данные главы видно, что все группы репрезентативны между собой по независимым параметрам, а верификация диагноза «аденомиоз» не вызывает сомнений. Резюмируется данный раздел диссертации очень важным для практического здравоохранения выводом, заключающимся в том, что у пациенток с бесплодием, тем более с неудачными попытками в анамнезе, в обязательном порядке требуется исключение или подтверждение аденомиоза ранних степеней, требуется тщательный сбор анамнеза и жалоб пациенток, применение расширенного протокола УЗИ с обязательным введением в него доплерометрии маточных сосудов и МРТ органов малого таза.

В следующем разделе главы собственных исследований подробно изучена и описана исходная рецептивность эндометрия и цитокиновые профили периферической крови, фолликулярной жидкости и цервикальной слизи у пациенток с аденомиозом 1 стадии. Сравнительно оценена динамика уровня цитокинов периферической крови, LIF, про- и противовоспалительных цитокинов в цервикальной слизи у пациенток с аденомиозом 1-2 степени, том числе и в посттрансферном периоде, а также особенности раннего эмбриогенеза и исходов гестации у пациенток с аденомиозом в цикле ЭКО на фоне прегравидарной подготовки различными прогестинами. Подробно описана разработка дифференцированной прегравидарной подготовки в зависимости от характеристик имплантационного фактора эндометрия и результаты ее применения в виде сравнительной характеристики динамики уровня цитокинов периферической крови, параметров рецептивности эндометрия и оценки эффективности ЭКО, течения гестационного процесса и исхода родов у пациенток с аденомиозом.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и полученным данным.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ, что в полном объеме освещает результаты диссертационного исследования.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа представляет собой целостный, законченный труд. Принципиальных замечаний к работе нет, однако в ходе оппонирования работы возникли следующие вопросы:

1. Каковы были критерии выбора для прегравидарной подготовки именно микронизированного прогестерона?

2. Не выявили ли Вы связи выраженности альгодисменореи с уровнем цитокинов на локальном и системном уровнях?

### Заключение


Таким образом, диссертационная работа Авакимян Вероники Артемовны «Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Куценко Ирины Игоревны, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует п.9 «Положение о присуждении ученой степени», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 23.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:  
профессор кафедры акушерства и гинекологии,  
мед. генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент,



Герасимов Алексей Михайлович

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора, кафедры акушерства и гинекологии, мед. генетики Герасимова А.М. заверяю  Учёный секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России д.м.н., профессор Гришина Т.Р.





В Диссертационный совет Д 208.008.10  
при Федеральном Государственном  
бюджетном образовательном  
учреждении высшего образования  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Я, Герасимов Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертационной работе Авакимян Вероники Артемовны на тему «Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология (медицинские науки). Работы в рецензируемых журналах имею. Совместных публикаций не имею.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку.

профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики,  
доктор медицинских наук, доцент

А.М. Герасимов

Подпись Герасимова А.М. заверяю: Учёный секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО  
ИвГМА Минздрава России д.м.н., профессор

Гришина Т.Р.





В Диссертационный совет  
Д 208.008.10 при  
Федеральном государственном  
бюджетном образовательном  
учреждении высшего образования  
"Волгоградский государственный  
медицинский университет"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

## **СВЕДЕНИЯ**

### **Герасимов Алексей Михайлович, 1970 года рождения**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики (14.01.01 – Акушерство и гинекология) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский проспект, 8, телефон: 4932301766

Является автором более 120 научных работ и 10 патентов. Под его научным руководством защищены 2 кандидатская диссертациям. В 2010 году принимал участие в экспертном совете по вопросам создания национального руководства по эндометриозу. Является куратором акушерско-гинекологической службы Кинешемского района.

### **Список публикации Герасимова А.М. по профилю диссертации в рецензируемых изданиях**

1. Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Шор А.Л. / Иммунный статус перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом // Акушерство и гинекология. – 2000. - №6. – с.27-30
2. Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Назарова А.О., Шор А.Л. / Роль факторов перитонеальной жидкости в механизмах нарушения фертильности женщин // Российский вестник акушера-гинеколога – 2001 - №1. – с.36-38
3. Герасимов А.М. / Причины бесплодия при наружном эндометриозе (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2007. — № 3. – С. 66-71.

4. Посисеева Л.В., Герасимов А.М. / Роль перитонеальной жидкости в фертильности женщин // Сб.: Новые технологии охраны здоровья семьи. – Иваново. – 1997. – С. 108-113.
5. Герасимов А.М., Смирнов В.М., Перетятко Л.П. / Влияние гормональных препаратов, используемых в лечении эндометриоза, на морфологические характеристики генитального тракта у крыс // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2007. - С. 361-362.
6. Герасимов А.М., Кулида Л.В. / Морфологические и биохимические особенности эндометрия при наружном эндометриозе // Материалы 8-го всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва. – 3-6 октября, 2006. – С. 425-426.
7. Герасимов А.М., Кулида Л.В., Брыкин Н.С., Горта Р.Н. Влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия при наружном генитальном эндометриозе // Гинекология. – 2014. – Т. 16. № 3. – с. 10-13.
8. Герасимов А.М., Малышкина Д.А., Нагорный С.Н. Эффективность дооперационной диагностики распространённых форм эндометриоза // «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: XII областной фестиваль «Молодые учёные – развитию Ивановской области»». Министерство здравоохранения РФ, ИвГМА. – Иваново, 2016. – с.145-147
9. Герасимов А.М., Васин И.А. Течение беременности и родов у женщин с эндометриозом // «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами». IV Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием для специалистов, оказывающих помощь по медицинской реабилитации. – Иваново, 2016. – с. 173-175

Подпись

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.



М.А. Герасимов

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии, мед. генетики Герасимова А.М. заверяю  
ИвГМА Минздрава России д.м.н., профессор Гришина Т.Р.

