

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии"

доктор медицинских наук, профессор

 В.А. Петрухин

« 29 » января 20 19 г.

**Отзыв**

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», представленной в диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Актуальность исследования.**

Диссертационная работа Шестаковой Ольги Васильевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящена изучению актуальной проблемы – бесплодию в супружеской паре.

Остаются весьма важными вопросы обследования и подготовки супружеских пар к проведению программ экстракорпорального оплодотворения с учетом многообразия этиологических и патогенетических факторов бесплодия, в том числе на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Ряд авторов указывает на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие чётких лабораторных критериев диагностики соединительнотканной дисплазии, которая имеет возможность

неблагоприятного клинического проявления в практике акушера-гинеколога. По этой причине для врачей акушеров – гинекологов важной является возможность раннего выявления групп пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основе анализа имеющегося набора фенотипических признаков, с целью дифференцированного подхода при подготовке супружеской пары к беременности совместно с другими специалистами (Т.Ю. Смольнова, 2013, Е.А. Коган, 2016).

Ионы магния необходимы для укладки волокон коллагена в четвертичную структуру, поэтому дефицит магния в тканях обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена, что является основным морфологическим признаком соединительнотканной дисплазии. Цинк нужен для нормальной функции металлоэнзимов. Металлоферменты обеспечивают правильную пространственную конфигурацию активного центра металлофермента, регулируя восстановление коллагена. Эти нутриенты выполняют важную роль в выработке ДНК, делении клеток, стабилизируют молекулы РНК, ДНК, рибосом, оказывая влияние на процесс деления, развития эмбриона.

Для пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, страдающих бесплодием, характерны высокая частота нарушений соматического, психоэмоционального и репродуктивного здоровья.

Диссертационная работа представляет интерес для акушеров – гинекологов и смежных специалистов (терапевтов, андрологов) и поднимает вопросы междисциплинарного подхода к супружеской паре в прегравидарном периоде. Все вышеуказанное дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной.

Поставленная автором цель - повысить частоту наступления беременности в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани в программе



экстракорпорального оплодотворения с учетом концентрации ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости – является своевременной и актуальной.

Сформулированные 5 задач исследования соответствуют поставленной цели.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** Научная новизна в исследовании Шестаковой О.В. обусловлена новыми данными об уровне магния и цинка в фолликулярной жидкости и сыворотке крови, зависящих от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

По результатам исследования приведены убедительные данные о воздействии препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде у пациенток с соединительнотканной дисплазией, что способствует росту числа зрелых ооцитов, эмбрионов, их раннему дроблению, частоты наступления клинической беременности.

Автором научно обосновано прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. В работе доказаны относительные риски соматической и психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Созданы прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения, основанные на содержании магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости. У пациенток, планирующих программу экстракорпорального оплодотворения, концентрация магния в сыворотке крови должна быть не ниже 0,84 ммоль/л, цинка - 12,9 мкмоль/л, в фолликулярной жидкости соответственно 0,97 ммоль/л и 11,8 мкмоль/л.

**Значимость для науки и практики, рекомендации по использованию результатов.** Наряду с новизной исследования результаты работы обладают достаточной практической значимостью. Научно-практическая значимость полученных результатов исследования и рекомендации внедрены в работу и используются в практической

деятельности врачей акушеров-гинекологов клиники экстракорпорального оплодотворения ООО «Центр репродуктивного здоровья» г. Ижевска. Материалы исследования использованы в учебно-методическом процессе кафедр акушерства и гинекологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Объем и глубина изученной информации достаточны во временном аспекте. Работа выполнена в соответствии с разработанной соискателем программой исследования. Результаты работы базируются на комплексе современных методов исследования и полностью соответствуют решению поставленных задач. Высокий научно-методический уровень, достаточный объем исследования, корректное формирование групп исследования в соответствии с поставленными задачами, а также использование современных методов обработки данных дают основание оценивать полученные результаты и выводы, как обоснованные и достоверные. Результаты диссертационного исследования имеют высокую степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом проведенных исследований. Работа написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, написана хорошим литературным языком, легко читается. Статистическая обработка проведена с использованием стандартных математических методов с привлечением встроенных функций MS Excel и пакета прикладных программ для обработки медицинской информации «STATISTICA 6.0».

**Оценка структуры диссертации, ее завершенность, публикации автора в печати.** Диссертация структурирована традиционно, деление на



главы и изложение материала представлено согласно последовательности решаемых задач.

Для решения задач определены единицы наблюдения, объект и предмет исследования, использован методологический подход с достаточным количеством наблюдений. Группы обследованных были однородны по ряду клинико-демографических параметров. Весь фактический материал представлен в таблицах и рисунках. Показаны особенности соматического и репродуктивного здоровья, психоэмоционального состояния и качества жизни в бесплодном браке на фоне соединительнотканной дисплазии.

Определена зависимость качества ооцитов, развития эмбрионов от концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием при соединительнотканной дисплазии. Установлено, что использование препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде привело к увеличению в среднем концентрации магния в фолликулярной жидкости до  $0,96 \pm 0,03$  ммоль/л (при исходной  $0,83 \pm 0,02$  ммоль/л), цинка в сыворотке крови до  $12,9 \pm 0,8$  мкмоль/л (при исходной  $9,6 \pm 0,2$  мкмоль/л) и в фолликулярной жидкости до  $11,8 \pm 0,2$  мкмоль/л (при исходной  $7,2 \pm 0,2$  мкмоль/л). Доказано, что оптимальная концентрация магния  $0,96 \pm 0,03$  ммоль/л и цинка  $11,8 \pm 0,2$  мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла, позволяет увеличить количество зрелых ооцитов в 1,4 раза, раннего дробления в 1,6 раз, высококачественных эмбрионов в 8 раз и в 2 раза чаще наступление клинической беременности.

Автором проведена оценка шансов соматических и репродуктивных заболеваний, оказывающих наиболее выраженное влияние на возникновение бесплодия у женщин и мужчин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Проведен анализ исходов экстракорпорального оплодотворения с применением канонической линейной дискриминантной функции у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Значение канонической линейной дискриминантной функции  $\geq 140,94$

позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности. Доказано, что на положительный результат программы ЭКО и ПЭ имеет наибольшее влияние переменная магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, согласуются с целью исследования и раскрывают поставленные задачи.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение № 2648839 Российской Федерации, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения».

Автореферат соответствует содержанию диссертации, выполненной по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

**Замечания к диссертационной работе.** В целом работа производит хорошее впечатление, написана грамотно, легко читается. Объем выполненных исследований достаточен, чтобы считать полученные данные достоверными. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Ф.К. Тетелютиной, содержащей новое решение актуальной задачи - повышение частоты наступления беременности в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани в программе экстракорпорального оплодотворения с учетом концентрации ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости.



По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология».

Отзыв о диссертационной работе Шестаковой О.В. подготовлен доктором медицинских наук, профессором Краснопольской Ксенией Владиславовной и утвержден на заседании врачей и научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии".

Протокол № 8 от «28 » января 2019 г.

Рецензент: Руководитель отделения репродуктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии", доктор медицинских наук, профессор, член корр. РАН  
101000, г. Москва,  
ул. Покровка 22 А  
+7 (495) 625-08-52, guzmoniiag@gmail.com

Краснопольская Ксения Владиславовна

Подпись К.В. Краснопольской «заверяю»

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ  
Кандидат медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Полное название ведущей организации	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Сокращенное название ведущей организации	ГБУЗ МО МОНИИАГ
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Петрухин Василий Алексеевич директор ГБУЗ МО МОНИИАГ доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации Медицинские науки Специальность 14.01.01 Акушерство и гинекология
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание лица, утвердившего отзыв	Петрухин Василий Алексеевич директор ГБУЗ МО МОНИИАГ доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации Медицинские науки Специальность 14.01 01 Акушерство и гинекология
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Краснопольская Ксения Владиславовна, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ, доктор медицинских наук, профессор Медицинские науки



	Специальность 14.01.01 Акушерство и гинекология
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	101000
Город	г. Москва
Улица	ул. Покровка
Дом	22 А
Телефон	+7 (495) 625-08-52
E-mail	guzmoniiag@gmail.com
Web-сайт	http://moniiag.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации ГБУЗ МО МОНИИАГ по диссертации Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани» за последние 5 лет

№	Основные публикации
1	Экспрессия генов белков метаболизма коллагена в парауретральной соединительной ткани у женщин с недержанием мочи и пролапсом органов малого таза / Краснопольская И.В., Попов А.А., Горина Н.В., Карева Е.Н., Балан В.Е. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 6. С. 36-41.
2	Менопаузальные и рекомбинантные препараты (перговерис и комбинация бравелль+менопур) в циклах ЭКО / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Левиашвили М.М., Шарипова Н.Ю., Ершова И.Ю. // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. № 2. С. 45-50.
3	Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона в практике вспомогательных репродуктивных технологий (клиническая лекция) / Назаренко Т.А., Балахонцева О.С. // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. № 3. С. 72-74.
4	Эффективность и безопасность гонадотропина фоллитроп для стимуляции функции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / Назаренко Т.А., Здановский В.М., Гордеева В.Л., Башмакова Н.В., Мазуров Д.О., Кожекина Ю.Н., Чермянинова О.В., Полумисков В.Е., Маясина Е.Н., Краснопольская К.В., Кузьмин А.В., Калинина Е.А. // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. № 5. С. 63-68.
5	Приоритеты при выборе препаратов гонадотропинов для контролируемой стимуляции в программах ЭКО / Краснопольская

	К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Черкезов Я.А., Бадалян Г.В. // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 1. С. 44-49.
6	Клинические исходы стандартных программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Левиашвили М.М., Ершова И.Ю. // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 3. С. 57-62.
7	Программы ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациентов (отбор больных и особенности проведения) / Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., Исакова К.М. // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 4. С. 60-65.
8	Влияние количественных параметров фолликулогенеза при контролируемой стимуляции яичников на эффективность ЭКО / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Здановский В.М., Анкина О.А., Бочарова Т.В. // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 3. С. 55-61.
9	Модификации схем стимуляции яичников: показания и эффективность / Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 5. С. 57-61.
10	Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности / Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Панина Е.М., Овчинникова В.В. // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 198-202.
11	Трансдермальные эстрогены в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Корнеева И.Е., Назаренко Т.А. // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 34-40.
12	Влияние инозитола на состояние репродуктивной системы пациентов с бесплодием, на качество гамет и эмбрионов (обзор литературы) / Назаренко Т.А., Исакова К.М. // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 4. С. 33-36.

Ведущая организация подтверждает, что Шестакова О.В. не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ

К.м.н.

« 29 » января 2019г

Никольская Ирина Георгиевна







**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»  
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)**

101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а  
тел. (495) 623-10-54 факс (495) 623-17-20  
1027739745461

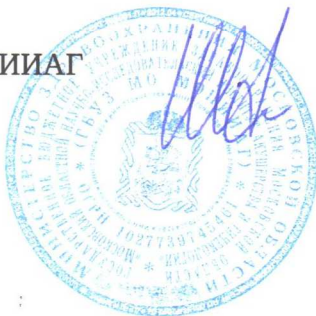
ИНН 7709041289 КПП 770901001  
ОКПО 01966696 ОГРН

---

Ученому секретарю диссертационного совета  
Д 208.008.10 на базе  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
доктору медицинских наук, профессору  
Селиховой Марине Сергеевне

Уважаемая Марина Сергеевна, Государственное бюджетное учреждение Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» не возражает выступить в качестве ведущей организации по диссертации Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Подготовка отзыва будет осуществляться в ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ  
к.м.н.



Ирина Георгиевна Никольская