

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ящук Альфии Галимовны на диссертацию Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», представленную 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 работы несомненна и обусловлена высокой частотой бесплодных браков, что приводит к нарушению социальной и психологической адаптации человека, ухудшению качества жизни в социуме, по данным ВОЗ колеблется от 8 до 29 %, при росте на 5,3 %, в России от 8 до 20 % с тенденцией к постепенному увеличению (В. С. Корсак, 2015; Т. А. Назаренко, 2015; В. П. Сметник, 2003). Распространенность соединительнотканной дисплазии высокая и достигает от 26 до 80 % (Е.С. Гусева, 2014; Н.Е. Кан, 2014; О.Н. Грачева с соавт., 2012). Результаты исследований о влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на репродуктивное здоровье крайне ограничены и противоречивы (Д.Ю. Айрапетов, 2008; Е.Г. Кудинова, 2015; Ф.К. Тетелютина, 2015, Е.А. Коган, 2016, А.Г. Ящук, 2016). Нарушения формирования ткани при соединительнотканной дисплазии проявляются помимо генного уровня, дисбалансом ферментативного и белкового обмена, нарушением гомеостаза отдельных макро – и микроэлементов (О.А. Лиманова, 2014). Для правильного формирования и сохранения структуры биополимеров коллагена на всех уровнях необходимы ионы магния, цинка - кофакторы биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекул коллагена и эластана (Н.В. Никифорова, 2013).

На современном этапе развития медицины оптимальный подход в прегравидарном периоде для супружеских пар с бесплодием при недифференцированной дисплазией соединительной ткани остается недостаточно разработанным. Кроме того, препараты, содержащие минеральные вещества, предназначенные для правильного формирования коллагена, положительно влияют на эмбриогенез.

Автором поставлена обоснованная **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.

Для реализации этой цели были определены такие **задачи**, как изучение особенностей соматического, психоэмоционального и репродуктивного здоровья супружеских пар с соединительнотканной дисплазией в прегравидарном периоде, а также частоты и структуры фенотипических признаков недифференцированной дисплазией соединительной ткани у мужчин и женщин с бесплодием; выявление изменений концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у обследуемых женщин; определение влияния концентрации цинка и магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в условиях усовершенствованной прегравидарной подготовки на качество ооцитов и ранний эмбриогенез; усовершенствование прегравидарной подготовки и создание прогностических критериев эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна работы неоспорима, поскольку выполнено сравнительное исследование, при котором установлено, что бесплодие на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани в супружеской паре сопровождается высокой частотой соматической

патологии, психоэмоциональных изменений и репродуктивных нарушений у женщин.

Особого внимания заслуживает проведенное автором изучение влияния сниженного уровня магния и цинка в фолликулярной жидкости и концентрации цинка в плазме крови от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. По результатам исследования приведены убедительные данные о воздействии препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде на рост числа зрелых ооцитов, эмбрионов, их раннего дробления и частоты наступления клинической беременности.

Автором разработано прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с применением канонической линейной дискриминантной функции. Доказаны относительные риски соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин, а также созданы прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения, включающие наличие у пациенток концентрации магния в сыворотке крови – 0,84 ммоль/л, в фолликулярной жидкости – 0,97 ммоль/л и цинка в сыворотке крови 12,9 мкмоль/л и фолликулярной жидкости – 11,8 мкмоль/л.

Степень научной новизны и достоверности результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку был использован большой объем клинического материала, применены научно обоснованные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также корректные методы математической статистики. Результаты программы экстракорпорального оплодотворения были проанализированы с применением канонической дискриминантной линейной функцией, позволяющей прогнозировать наступление беременности для каждой супружеской пары.

Практическая значимость и реализация результатов исследования.

В ходе проведенного исследования были получены данные о том, что в супружеской паре с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии повышается частота относительных рисков соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин. Определены наиболее важные факторы, позволяющие прогнозировать наступление беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. Разработаны рекомендации по лечению женского бесплодия с учетом концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в прегравидарном периоде.

Апробация работы. 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».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 листах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 149 авторами (87 отечественных и 62 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 42 таблицами, 10 рисунками.

Во введении диссертации представлена информация об актуальности и степени разработанности темы, научной новизне исследования, а также рассмотрен вопрос теоретической и практической значимости работы.

В первой главе со ссылкой на многочисленные источники проведен тщательный обзор, в котором рассмотрены современные представления о влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на бесплодие, психоэмоциональное состояние инфертильной супружеской пары. Проанализировано значение магния и цинка в синтезе соединительной ткани, а также их влияние на развитие эмбрионов у женщин.

Во второй главе автором представлена характеристика материалов и методов исследования. Кроме того, дана клинико-демографическая характеристика 209 супружеских пар, представленных в виде трех групп. Основная группа – 150 супружеских пар с женским фактором бесплодия и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин и мужчин, которая перед программой ЭКО с использованием случайного конвертного метода исследования разделена на две подгруппы: I подгруппа - 70 пациенткам с бесплодием в прегравидарный период проводилась коррекция обмена магния и цинка органической солью магния (Магнерот) в дозе 1500 мг/сутки и цинком (Цинкит) 20 мг/сутки в течение от 3 до 6 месяцев до вступления и во время проведения программы ЭКО и ПЭ; II подгруппа - 80 пациенткам с бесплодием не проводилась коррекция обмена магния и цинка. Группа сравнения – 34 супружеские пары, с женским фактором бесплодия и отсутствием признаков соединительнотканной дисплазии у супругов. Контрольная группа – 25 практически здоровыми супружескими парами, обратившимися за прегравидарной подготовкой.

В третьей главе приведены результаты сравнительной оценки состояния соматического и репродуктивного здоровья обследуемых супружеских пар. Выявлены особенности психоэмоционального состояния и качества жизни в бесплодном браке при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Все результаты клинических исследований подтверждаются фактическим материалом, иллюстрированы таблицами.

В четвертой главе изучены и представлены основные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани в супружеской паре с женским фактором бесплодия, что обосновано фактическим материалом, иллюстрированными таблицами.

Пятая глава содержит данные об эффективности прегравидарной подготовки пациенткам с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии органической солью магния (Магнерот) в дозе 500 мг 3 раза в сутки и препаратом цинка (Цинкит) по 1 драже (10 мг) 2 раза в день натощак

ежедневно в течение от трех до шести месяцев до программы и в течение программы экстракорпорального оплодотворения. Клинически доказана оптимальная концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла, позволяющая увеличить наступление клинической беременности в программе ЭКО и ПЭ. Также, по данным исследования выявлена корреляционная зависимость концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В шестой главе проведен расчет отношения шансов развития бесплодия в супружеских парах с соединительнотканной дисплазией. Автор применил дискриминантный анализ с использованием линейной функции для исследования влияния независимых между собой переменных, концентрации цинка, магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, на развитие исхода лечения программы экстракорпорального оплодотворения.

Седьмая глава посвящена обсуждению результатов собственных исследований автора, где он в полной мере объяснил полученные результаты.

Выводы диссертационной работы соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных достоверных результатах исследования.

Практические рекомендации сформулированы лаконично и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором, и носят прикладной характер.

Список литературы составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

Практическая ценность результатов. Диссертация Шестаковой Ольги Васильевны на тему: «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани» имеет очевидную практическую ценность. Полученные в результате данные исследования и практические рекомендации внедрены в работу и используются в практической деятельности врачей 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. Практическая ценность работы также определяется разработкой и внедрением в повседневную деятельность врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, центров, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением.

Принципиальных замечаний к работе нет. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В процессе обсуждения к диссертанту появился вопрос: Является ли недифференцированная дисплазия соединительной ткани причиной бесплодия?

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.

Таким образом, диссертация Шестаковой Ольги Васильевны по своей актуальности, новизне, объему изученного фактического материала, методам научного анализа, а также по своей теоретической и практической значимости 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 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».

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450077, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
+7(347) 272-11-60, e-mail: rectorat@bashgmu.ru
доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Подпись д.м.н. А.Г. Ящук удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор фармацевтических наук,
доцент



С.А. Мещерякова

В диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

СОГЛАСИЕ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ящук Альфия Галимовна, доктор медицинских наук (14.01.01–Акушерство и гинекология), профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России согласна быть официальным оппонентом по диссертации Шестаковой Ольги Васильевны «Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани», по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

О месте и дате защиты информирована.

Даю согласие на обработку и передачу моих персональных данных.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

+7(347) 272-11-60, e-mail: rectorat@bashgmu.ru,
доктор медицинских наук, профессор

А.Г. Ящук

Подпись д.м.н. А.Г. Ящук заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент



С.А. Мещерякова

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по защите 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 в диссертационный совет Д 208.008.10 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Фамилия имя, отчество	Год рождения граждан- ство	Место основной работы (с указанием организации, министерства (ведомства), города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специаль- ности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специаль- ности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки в совете	Основные работы
Ящук Альфия Галимовна	1958 Россия	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»	д.м.н. 14.01.01- акушерство и гинекология	профессор	14.01.01- акушерство и гинекология	1. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Масленников А.В., Ящук А.Г., Тимершина И.Р. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. Т. 9. №3. С. 55-58. 2. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ящук А.Г.,

	<p>Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450077, г. Уфа, ул. Лейна, 3 Тел.: +7(347)272-11- 60, e-mail: rectorat@bashg tu.ru заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО</p>			<p>Масленников А.В., Ширяев А.А. // Практическая медицина. - 2016. № 1 (93). С. 37-40.</p> <p>3. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Масленников А.В., Ящук А.Г. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. № S3 (67). С. 282-283.</p> <p>4. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина Д в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин / Мехтиева Э.Р., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Мусин И.И. // Практическая медицина. - 2017. № 7 (108). С. 102-105.</p> <p>5. Репродуктивное поведение студенческой молодежи города Уфы / Ящук А.Г., Масленников А.В., Фаткуллина И.Б., Даутова Л.А., Гурова З.Г., Берг П.А., Берг Э.А., Газизова Г.Х. // Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 131-133.</p>
--	---	--	--	--

						<p>6. Структурно-морфологические изменения соединительной ткани слизистой оболочки влагалища и кожи промежности у женщин со стрессовой формой недержания мочи / Павлов В.Н., Ящук А.Г., Казихинуров А.А., Мусин И.И., Зауинуллина Р.М., Кулаевский В.А., Казихинурова А.А. // Урология. - 2017. № 5. С. 15-20.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



И.Р. Рахматуллина

Сведения заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук, доцент

С.А. Мещерякова