

ОТЗЫВ

**официального оппонента
на диссертацию Герилович Людмилы Александровны
«Клиническое значение предикторов ангиогенеза и
эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ
вспомогательных репродуктивных технологий»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку улучшение репродуктивного здоровья нации – одна из важнейших задач государства в области социальной политики. Одной из задач Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 года является «укрепление репродуктивного здоровья населения, государственная поддержка лечения бесплодия». В настоящее время доля бесплодных браков на территории России колеблется до 17,5% и не имеет тенденции к снижению. Перспективы в решении проблем восстановления и сохранения репродуктивной функции человека характеризуются развитием нескольких направлений, одно из которых – фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровнях, позволяющие оценить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза, овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, nidации и имплантации эмбриона. Поэтому особая важность и актуальность поиска оптимальных маркеров прогноза имплантации при лечении различных форм бесплодия методами ВРТ, установление связей между уровнем эндотелиальной дисфункции и частотой имплантации, связана именно с возможностью разработки новых подходов к патогенетически обоснованной терапии, позволяющей повысить эффективность ЭКО и снизить частоту потери беременностей в стимулированных лечебных циклах.

Цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, четко сформулированы автором и достаточно обоснованы.

Представленная работа отличается несомненной научной новизной. В работе представлены новые сведения о корреляционных связях уровней со-

судисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и растворимой формы молекулы тромбоцитарно-эндотелиоцитарной клеточной адгезии (sPECAM-1) в биологических жидкостях при проведении индукции суперовуляции в программах ВРТ при трубном бесплодии. Впервые выявлено стимулирующее действие СЭФР на уровень циркуляции sPECAM-1, которое снижает частоту имплантации эмбрионов в программах ВРТ при трубном бесплодии.

Показаны и научно обоснованы особенности ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции при использовании различных схем индукции суперовуляции при трубной и мужских форм бесплодия. Впервые доказано, что значимыми прогностическими факторами имплантации эмбрионов в программах ВРТ при данных формах бесплодия являются маркеры ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции: сосудисто-эндотелиальный фактор роста и эндотелин-1.

В работе представлены нормативные показатели маркеров: СЭФР при трубном бесплодии и эндотелина-1 при мужской форме бесплодия, ограничивающие имплантацию эмбрионов. При содержании СЭФР в сыворотке крови от 456 до 688 пг/мл и уровне эндотелина-1 от 1,0 до 3,4 фмоль/мл обоснованы и внедрены методы коррекции эндотелиальной дисфункции с применением низкомолекулярных гепаринов, позволяющие повысить эффективность программ ВРТ. В этом большое практическое значение работы.

Диссертация построена по общепринятой, традиционной схеме, изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (I – обзор литературы; II – программа, контингент и методы исследования; III, IV – результаты собственных исследований с обсуждением их итогов – V глава), выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 140 наименований, в том числе 53 отечественных и 87 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 9 рисунками.

В первой главе (обзор литературы) анализируются современные представления о медико-социальной значимости данной проблемы. К числу достоинств обзора следует отнести наличие специальных разделов, посвящен-

ных молекулярным и физиологическим аспектам эндотелиальной дисфункции, ее роли в программах ВРТ при различных формах бесплодия. Отражены научные изыскания отечественных и зарубежных авторов, касающиеся современных представлений об патогенетических аспектах данной патологии. В полном объеме представлены особенности ведения индуцированных циклов с учетом маркеров эндотелиальной дисфункции, механизмы развития синдрома гиперстимуляции яичников и возможные пути его снижения. Знакомство с обзором литературы позволяет представить целостную картину состояния обсуждаемой проблемы.

В работе использован достаточный объем клинического материала, представленный 158 проспективными случаями (супружеские пары, получившие лечение методами ВРТ), что позволило автору в дальнейшем сделать полноценные выводы. Были проанализированы следующие группы женщин: I группа – основная – 122 пациентки с трубной формой бесплодия; II группа – контрольная – 36 пациенток с бесплодием, обусловленным мужским бесплодием. Исследуемые группы были дополнительно разделены на подгруппы с учетом наступления беременности (наступившая беременность – Б+, отсутствие беременности – Б-). В основной группе соотношение Б+/Б- составило 46/76, в контрольной – 14/22.

В ходе проведения методов ВРТ осуществлялась аспирация преовуляторных фолликулов для исследования в фолликулярной жидкости маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции, параллельно исследовалась сыворотка крови. Это исследование проведено 77 супружеским парам. Из них с трубной формой бесплодия было 60 пациенток (основная группа), с мужским фактором бесплодия - 17 супружеских пар (контрольная группа).

Программы ВРТ включали: индукцию суперовуляции, аспирацию фолликулов, эмбриологический этап, перенос эмбрионов (ПЭ) с посттрансферной поддержкой и диагностикой ХГЧ. Стимуляцию суперовуляции осуществляли с применением трех протоколов: длинный протокол с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (3 пациентки

основной группы и 4 пациентки контрольной); короткий протокол с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (46 пациенток I группы и 12 пациенток II). Протокол с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона применялся у 73 пациенток I и у 20 женщин II групп. Рекомбинантный ФСГ - гонадотропин альфа использовался во всех применяемых схемах индукции суперовуляции. В качестве триггера овуляции использовали хориогонадотропин альфа.

В настоящей работе Л.А.Герилович использовала целый комплекс исследований, которые представлены, согласно теме диссертации, медицинскими и статистическими методиками, представлена клиническая характеристика исследуемых групп. Выбранные методики стандартизованы, их применение обосновано. При проведении статистической обработки полученных результатов использованы параметрические и непараметрические методы, корреляционный анализ.

Третья глава «Эффективность программ ВРТ у женщин с трубной и мужской формой бесплодия» отражает результаты собственных исследований и их обсуждение. При выборе схемы индукции суперовуляции в программах ВРТ в 100% случаев выявлено сохранение овариальных резервов, что подтверждено исследованием уровней стероидных и гонадотропных гормонов.

При проведении автором сравнительной оценки овариального ответа в зависимости от примененного протокола стимуляции суперовуляции достоверной разницы между вариантами ответа яичника на применяемый протокол выявлено не было. Изучение показателей имплантации в зависимости от овариального ответа показало, что в основной группе беременность наступает чаще при умеренном ответе яичников (54%), а в контрольной – при выраженном (64,3%).

Изучение эффективности протоколов стимуляции суперовуляции показало наибольшее количество зрелых и наименьшее количество незрелых ооцитов у пациенток I группы при применении протокола с ант-ГнРГ. Что

касается контрольной группы, статистически достоверной разницы между качеством ооцитов при различных протоколах выявлено не было.

Автором проведена сравнительная оценка качества эмбрионов и показателей имплантации (и, соответственно, факта наступления беременности) в исследуемых группах. Частота наступления беременности на эмбриоперенос (высокое и среднее качество эмбрионов) в основной группе составила 39,3%. В контрольной группе – 45,2%, при различных качествах эмбрионов.

Четвертая глава «Особенности развития эндотелиальной дисфункции в индуцированных циклах» отражает результаты изучения уровней маркеров ангиогенеза (СЭФР) и эндотелиальной дисфункции (sPECAM-1, эндотелина-1) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток исследуемых групп и их обсуждение.

Результаты корреляционного анализа позволили установить, что увеличение уровня sPECAM-1 в биологической жидкости может являться сигналом к увеличению продукции СЭФР у пациенток обеих групп, что запускает механизмы неоангиогенеза при эндотелиальной дисфункции и ограничивает имплантацию. Это подтверждено 1,5 – кратным увеличением содержания СЭФР в сыворотке крови у пациенток с трубной формой бесплодия с отсутствием беременности, в сравнении с женщинами, имеющими положительные результаты ($p < 0,01$).

При сравнительной оценке уровня эндотелина -1 в сыворотке крови выявлено, что у пациенток II группы с наступившей беременностью уровень эндотелина-1 был достоверно ниже (0,2-1,0 фмоль/мл), чем у пациенток с ее отсутствием (1,0-3,4 фмоль/мл) ($p < 0,05$).

В связи с этим автором обосновано прогнозирование процесса имплантации и проведение коррекции патологического ангиогенеза для улучшения исходов программ ВРТ при превышении СЭФР более 433 пг/мл и эндотелина -1 более 1,0 фмоль/мл в сыворотке крови.

Следует отметить, что автором сформулированы четкие и конкретные выводы, полностью отражающие цели и задачи исследования.

Объем клинических наблюдений, современные высокоинформативные методы исследования, соответствующий задачам методический подход определили достоверность и обоснованность всех положений, выводов и заключений диссертанта. В целом работа написана хорошим литературным языком, прекрасно иллюстрирована.

Автореферат полностью отражает суть диссертации.

Таким образом, по актуальности, новизне полученных данных, методическому уровню, достоверности и обоснованности выводов, научной и практической значимости представленная работа Герилович Людмилы Александровны «Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий», является законченным исследованием, отвечающим требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ №74 от 30.01.02 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 20 июня 2011 г. N 475), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доцент кафедры перинатальной
и репродуктивной медицины
ГБОУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ,
кандидат медицинских наук



Е.В.Одареева

Подпись *Е.В. Одареева*
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела кадров *[Signature]*