

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Герилевич Людмилы Александровны
«Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции
в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных техноло-
гий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Проблема лечения бесплодия в настоящее время приобретает огромное не только медицинское, но и социально-демографическое значение. Важнейшим и прогрессивным шагом в решении этой проблемы явилась разработка и внедрение в клиническую практику методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что сделало возможным реализовывать функцию деторождения практически при всех формах женского бесплодия, в том числе и тех, которые ранее считались бесперспективными. Однако частота наступления беременности на одну попытку переноса эмбрионов и вынашивания беременности после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), согласно статистическим данным, пока относительно невысока, и в этой связи весьма перспективными являются исследования, направленные на поиск оптимальных предикторов прогноза имплантации эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении. Учитывая, что одним из ведущих патофизиологических механизмов нарушения имплантации эмбрионов и невынашивания беременности в программе ЭКО является дисфункция эндотелия, правомерным является предположение о возможности ассоциации между уровнями в биологических жидкостях пациенток эндотелийпродуцируемых соединений-кандидатов на роль маркеров и наступлением у них беременности после применения программ ВРТ. Помимо этого, обнаружение связей между уровнем соединений эндотелиального происхождения в биологических жидкостях пациенток и частотой успешной имплантации у них позволит обосновать рекомендации для патогенетически обоснованной терапии, повысить эффективность программ ВРТ и обеспечить благополучное течение ранних сроков беременности. В этой связи диссертационная работа Л.А. Герилевич актуальна и своевременна.

Цель исследования соответствует теме диссертации и заключается в определении клинического значения маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ ВРТ при трубной и мужской формах бесплодия. Задачи диссертационной работы сформулированы корректно и позволяют решить поставленную проблему.

Работа выполнена на современном мировом уровне, с использованием достаточно по объему клинического материала (158 супружеских пар с трубной и мужской формами бесплодия), широкого арсенала методов исследования (инструментальных, биохимических, иммуноферментных, радиоиммунологических, радиоферментных) и адекватных методов статистической обработки полученных результатов. Методы многочисленны, информативны и позволяют успешно решить поставленные в работе задачи и не оставляют сомнений в достоверности полученных автором результатов.

Новизна работы не вызывает сомнений. Диссертантом получены новые сведения о корреляционных взаимосвязях между уровнями фактора роста сосудистого эндотелия и растворимой фракции молекулы адгезии PECAM-1 в сыворотке крови пациенток, полученной при проведении индукции суперовуляции в программах ВРТ, и выявлено стимулирующее действие первого эндотелийпродуцируемого соединения на продукцию второго, что ограничивает частоту имплантации эмбрионов в программах вспомогательных ре-

продуктивных технологий при трубной форме бесплодия. Показана прямая ассоциация между неблагоприятным прогнозом имплантации эмбрионов в рамках проводимой программы и концентрациями сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов при трубной форме бесплодия и эндотелина-1 – при мужской форме бесплодия. Полученные данные основательно проанализированы с глубоким пониманием соискателем изучаемой научной проблемы.

Помимо теоретической, работа имеет несомненное практическое значение, поскольку Л.А. Герилович предложила включить в стандартную панель оценки прогностических факторов в программах ВРТ определение концентрации в сыворотке крови пациенток фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелина-1, а также разработала количественные критерии прогноза имплантации на основании определения сывороточной концентрации этих маркеров дисметаболизма эндотелия при трубной и мужской формах бесплодия.

Научные положения и выводы хорошо аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных автором результатов. Результаты исследования апробированы на научных форумах различного уровня и достаточно полно изложены в печати, в том числе в 5 печатных работах в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Исследование выполнено в области акушерства и гинекологии и его содержание соответствует шифру специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Таким образом, диссертационная работа Герилович Людмилы Александровны «Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой содержится решение важной задачи современного акушерства и гинекологии - повышение результативности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубной и мужской формами бесплодия.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Герилович Людмилы Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры биохимии ГБОУ ВПО
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

 Байгильдина Асия Ахметовна

Почтовый адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Телефон: 8 (917) 3484738
Адрес электронной почты: baigildinaasia@mail.ru

17 апреля 2015 г.




Секретарь ГБОУ ВПО БГМУ
г. Уфа

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Герилович Людмилы Александровны «Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

В настоящее время эффективность лечения бесплодия в расчете частоты наступления беременности на одну попытку с переносом эмбрионов составляет в среднем 25-30%. Оптимальным представляется поиск молекулярно-биологических маркеров, ассоциированных с исходом программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Учитывая, что этапы созревания яйцеклетки, развитие эмбрионов и имплантация являются цитокинзависимыми процессами и контролируются иммунной системой, одним из альтернативных критериев является поиск биохимических показателей фолликулярной жидкости, содержание которых отражало бы качество и имплантационный потенциал переносимых в матку эмбрионов, что может позволить снизить частоту потери беременностей в стимулированных лечебных циклах. Для практической медицины очень важным является обнаружение связей между уровнем маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции и частотой имплантации, которые открывают новые подходы для разработки патогенетически обоснованной терапии, позволяющей повысить эффективность программ ВРТ и обеспечить благополучное течение ранних сроков беременности. Поэтому диссертационное исследование Герилович Л.А., несомненно, представляется актуальным.

В работе Л.А. Герилович поставлена цель – определить клиническое значение маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий при трубной и мужской формах бесплодия. Задачи работы соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и подтверждаются полученными результатами.

Объем материала достаточен, дизайн исследования и используемые методы позволяют получить достоверные результаты.

В результате проведенного исследования автором доказано, что значимыми прогностическими факторами имплантации эмбрионов в программах ВРТ при трубной и мужской формах бесплодия являются маркеры ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции СЭФР и эндотелин-1. Впервые выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием СЭФР и sPECAM-1 в биологических жидкостях, что указывает на стимулирующее действие СЭФР на уровень циркуляции sPECAM-1, ограничивающее частоту имплантации эмбрионов при трубной форме бесплодия.

Впервые представлены нормативные показатели маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции при трубной и мужской формах бесплодия, позволяющие прогнозировать имплантацию в программах ВРТ.

Проведенное исследование имеет высокий практический интерес, так как выявленные автором нормативные показатели СЭФР и эндотелина-1 при трубной и мужской формах бесплодия являются критерием выбора терапии, позволяющей повысить эффективность программ ВРТ.

Научные положения диссертации Людмилы Александровны соответствуют содержанию специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология», а результаты исследования соответствуют области исследования специальности (пп. 1 и 4 паспорта акушерства и гинекологии).

Результаты диссертационного исследования апробированы Герилович Л.А. как на региональном, так и на всероссийском уровне. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 5 в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. По материалам диссертации изданы методические рекомендации, которые внедрены в практическую деятельность репродуктивных центров г. Красноярска.

В целом, диссертационная работа Герилович Людмилы Александровны «Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных

репродуктивных технологий» является научно-квалификационной работой. По актуальности избранной темы, цели, новизне, объему исследований, полученным результатам работа Герилович Л.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Гильмиярова Фрида Насыровна

Подпись заслуженного деятеля науки РФ,
доктора медицинских наук,
профессора Ф.Н. Гильмияровой заверяю:
Учёный секретарь учёного совета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент



Борисова Ольга Вячеславовна

443099, г.Самара, ул. Чапаевская, 89.
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 8(846) 337-04-63, bio-sam@yandex.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Герилович Людмилы Александровны на тему «Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология

В мире все большее распространение получает метод лечения бесплодия путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) преовуляторных ооцитов и переноса эмбрионов (ПЭ) на стадии дробления в полость матки. Несмотря на совершенствование схем стимуляции яичников, внедрение современных гормональных препаратов и качественно новых сред для культивирования эмбрионов *in vitro*, эффективность лечения бесплодия в мире в расчете частоты наступления беременности на одну попытку с переносом эмбрионов составляет в среднем 25-30%, причем за последние годы этот показатель значительно не меняется. В связи с чем возникает необходимость оптимизации тактики проведения программ ВРТ для снижения осложнений в период индукции суперовуляции и эмбрионального периода. В частности, представляется перспективной и актуальной оценка прогностической значимости нарушений микроокружения ооцитов при таких состояниях как патологический ангиогенез и эндотелиальная дисфункция, возникающие в индуцированных циклах под воздействием высоких доз гонадотропинов.

Автором определено клиническое значение маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при трубной и мужской формах бесплодия. Приоритетными являются новые сведения о корреляционных взаимосвязях уровней сосудисто-эндотелиальный фактора роста (СЭФР) и растворимой формы молекулы тромбоцитарно-эндотелиоцитарной клеточной адгезии (sPECAM-1) в биологических

жидкостях, полученных при проведении индукции суперовуляции в программах ВРТ при трубной форме бесплодия. Выявлено стимулирующее действие СЭФР на уровень циркуляции sPESAM-1, ограничивающее частоту имплантации эмбрионов в программах ВРТ при трубной форме бесплодия. Разработанные нормативные показатели маркеров ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции при трубной и мужской формах бесплодия позволили прогнозировать имплантацию в программах ВРТ, и своевременно проводить лечебные мероприятия по коррекции эндотелиальной дисфункции, позволяющие повысить эффективность программ ВРТ.

Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы, программы и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Для решения поставленных задач автором обследовано достаточное число супружеских пар с трубным и мужским формами бесплодия. В работе использованы современные инструментальные и лабораторные методы исследования. В ходе обработки материала применены современные методы медицинской статистики.

Диссертация проиллюстрирована 25 таблицами и 7 рисунками. Указатель литературы представлен 140 источниками, из которых 53 отечественных.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 в рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ для публикаций результатов исследования для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Материалы диссертации достаточно апробированы на конференциях и конгрессах различного уровня.

Таким образом, основываясь на анализе автореферата, можно заключить, что диссертация Герилевич Людмилы Александровны на тему

«Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Старший научный сотрудник
института молекулярной биологии
и генетики Северо-западного федерального
медицинского научного центра, д.м.н.

Головкин А.С.



Подпись Головкин А.С.
УДОСТОВЕРЯЮ
Специалист отдела персонала
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России
«23» 04 2015 г.