

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора  
Овсянниковой Тамары Викторовны на диссертацию**

**Югиной Анны Александровны**

**на тему: «Прогнозирование и профилактика осложнений беременности и родов после донорства ооцитов» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

### **1. Актуальность избранной темы**

Стремительное развитие эмбриологии дало возможность реализовывать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считались абсолютно бесперспективными для лечения (Criniti A., Thyer A., Chow G. et al., 2005). При этом, известно, что ВРТ, несмотря на совершенствование методик, представляет известные риски для исходов беременности и родов, как для матери, так и для плода. Учитывая тот факт, что современные ВРТ имеют в своем арсенале возможность использовать донорские программы, в том числе, донорство ооцитов, особенно актуальным становится вопрос ведения беременности у женщин после донорства ооцитов. Данные исследований по этой теме за последние годы указывают на некоторые противоречия, зависимость течения гестационного периода от возраста, количества плодов и других факторов, влияющих на развитие осложнений беременности. Так, по данным Blazquez A. и соавт. (2016), донорство ооцитов является фактором риска развития преэклампсии в сравнении с ЭКО. Однако, остаются неразрешенными такие вопросы, как ранняя диагностика нарушений функционально состояния маточно-эмбрионального, плодово-хорионального и плацентарного кровотока, а также прогнозирование и доклиническая диагностика нарушений гестации в I-II триместрах.

В этой связи диссертация Югиной Анны Александровны, выполненная в рамках актуальной проблемы акушерства и гинекологии, связанной с поисками возможности улучшения перинатальных исходов у женщин с донорством ооцитов, является весьма актуальной, значимой и перспективной.



## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на конкретной цели и задачах исследования. Поставленная автором цель исследования - «Улучшить перинатальные исходы у женщин с донорством ооцитов и эмбрионов на основе усовершенствования прогнозирования и диагностики осложнений гестации в I-II триместрах беременности» реализована решением четырех конкретных и адекватных задач, полностью соответствующих выводам, сформулированным на основе полученных результатов исследования. Положения, выносимые диссертантом на защиту, являются научно обоснованными и, также как и выводы, логично вытекают из полученных данных о клинико-анамнестических особенностях беременных после ЭКО с донорством ооцитов, УЗ-маркеров хронической плацентарной недостаточности, а также результатов пробы СДС в оценке риска осложнений гестации. Поставленную в диссертационной работе цель следует считать достигнутой, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – достаточно аргументированными.

Таким образом, объем и дизайн исследования Югиной А. А. полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

## **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием при их статистической обработке статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. При этом достоверность различных выборок ( $p$ ) автор оценивала с помощью критерия Стьюдента. При количестве наблюдений менее 10 критерий автором рассчитывался показатель хи-квадрат с поправкой Йейтса. Так же рассчитывались критерии силы связи между фактором риска и исходом ( $\phi$ ,

Крамера, Чупрова), коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ).

Новизна диссертационного исследования Югиной А. А. не вызывает сомнений, поскольку она определяется впервые полученными данными о клинико-анамнестических особенностях беременных после ЭКО с донорством ооцитов; новыми данными о генезе осложнений гестации у данной группы пациенток. Принципиально новыми данными можно считать установленную связь между интегральным состоянием регуляторно-адаптационных систем, определенных при помощи пробы сердечно-дыхательного-синхронизма, и риском развития преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности.

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Проведенный Югиной А. А. комплексный анализ факторов риска, доплерометрии плацентарного кровотока и проведения пробы СДС у женщин после ЭКО с донорством ооцитов в I-II триместре беременности позволил усовершенствовать тактику прогноза осложнений гестации, а также модернизировать и внедрить алгоритм прогноза, обоснования диагностики и профилактики осложнений гестации у женщин исследуемой группы, что в свою очередь, обосновало теоретическую значимость работы.

Большое практическое значение проведенных исследований состоит в том, что благодаря модернизированному алгоритму прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов в 91% случаев произошли роды в доношенном сроке, в 72% - через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты диссертационной работы рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах акушерско-гинекологического профиля, а также в практике научно-исследовательской работы, связанной с изучением особенностей



гестационного процесса у женщин после проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **6. Оценка содержания диссертации, ее завершенности.**

Диссертационная работа изложена на 116 листах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 18 рисунками. Список литературы содержит 109 источников, из которых 31 опубликован в отечественной литературе и 78 - в зарубежных изданиях. При этом 95% литературных источников представляют собой научные работы последних пяти лет.

***Введение*** изложено в традиционном стиле и ясно отражает необходимость планирования и выполнения рецензируемой работы, ее целенаправленность, решаемые задачи, основные положения, выносимые на защиту, новизну полученных результатов, а также их теоретическое и практическое значение.

***Обзор литературы*** написан хорошим литературным языком и в целом носит аналитический характер. Этика цитирования работ соблюдена, включение данных в литературный обзор обосновано. Обращает на себя внимание то, что автор в абсолютном большинстве использовал научные литературные данные последних нескольких лет. Соискателя отличает умение анализировать литературные данные, обобщать их и выражать собственное отношение к тем или иным вопросам. Наряду с тем, что автором изучена и проанализирована литература об истории развития вспомогательных репродуктивных технологий, современных вариантах проведения ЭКО, в том числе, с донорством яйцеклеток, весьма подробно представлены последние мировые данные об особенностях течения гестационного периода у беременных после проведения ВРТ. Анализируя и обобщая в итоге данные современной литературы по теме диссертационного



исследования, А.А. Югина грамотно обосновывает его целесообразность и необходимость.

В главе «*Материалы и методы*» приведены в полном объеме сведения о результатах общеклинического, УЗ-исследования, а также данных регуляторно-адаптивного статуса беременных женщин после ЭКО с донорством ооцитов (основная группа), женщин с прогрессирующей беременностью после ЭКО без донорских программ (группа сравнения), а также условно здоровых женщин со спонтанно наступившей беременностью в естественном менструальном цикле, с физиологическим течением беременности и родов (группа контроля). Важно, что при формировании групп обследуемых, соискатель учитывал репродуктивный возраст, а также желанную беременность обследуемых. Югиной А.А. описан весьма удачный дизайн исследования, а также инструментальные методы обследования: УЗИ с доплерометрией на основе методик, предложенных МОНИИАИГ, а также интегральная оценка регуляторно-адаптивного статуса беременной на основании проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), предложенной В.М. Покровским (1985,2009).

*Результаты собственных исследований* изложены в главе III, состоящей из трех подглав: 3.1 – Предпосылки для нарушения репродуктивной функции, потребовавшей ЭКО; 3.2 – Особенности течения беременности; 3.3 - Особенности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма (результаты проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма). IV глава представлена анализом полученных результатов.

Комплекс исследований, изложенных в главе III в целом позволил Югиной А.А. сделать важный вывод о том, что проведение прекоцепционного лечения, либо его отсутствие, не отразились на показателях доплерометрии в I триместре беременности. А течение II триместра беременности охарактеризовалось осложнениями только у женщин с ВРТ (как с донорскими программами, так и без). Среди осложнений преобладали ИЦН, угрожающий выкидыш, развитие хронической плацентарной недостаточности, гипертрансаминаземия.



Интересными представляются данные автора о течении III триместра беременности, который у женщин с ДО отличался более ранним появлением УЗ-маркеров ХрПН, однако менее осложненным течением беременности, чем у женщин с ВРТ без донорства ооцитов. Так, в последней группе имело место достоверно большая частота выявления внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ЭКО с ДО. Наряду с этим, автором доказана роль пробы СДС не только в интегральной оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма женщины, но и выявлена взаимосвязь с осложнениями гестации. Принципиальную значимость имеют полученные соискателем сведения об отсутствии у женщин всех клинических групп индекса регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС) менее 9 в I-II триместрах, что бы соответствовало «неудовлетворительным» регуляторно-адаптивным возможностям организма.

В третьей главе диссертации представлены данные, свидетельствующие о том, что у женщин после ВРТ без донорских программ, интегральные адаптационно-регуляторные механизмы уступают не только условно-здоровым женщинам, но и женщинам с низким овариальным резервом, которые прибегли к ЭКО с донорством ооцитов. Так, например, при наличии УЗ и клинических маркеров отслойки хориона в группе с ДО не только была меньше доля женщин с данным осложнением, но и меньше число женщин с ИРАС=25-49 ( $n=8$ ) в сравнении с женщинами после ЭКО без ДО ( $n=11$ ). Более того, только у данной группы женщин (ЭКО без ДО) ИРАС=10-2 выявлен у 2 женщин. Автор предполагает, что данный факт связан с тем, что бесплодие у женщин этой группы обусловлено намного более широким спектром нарушений, чем дефицит половых гормонов при низком овариальном резерве.

В IV главе приведено детальное обсуждение полученных результатов, позволивших автору определить особенности беременности после ЭКО с ДО, в том числе более раннее выявление УЗ-маркеров ХрПН, увеличение частоты выявления гипертрансаминаземии, достоверно меньшая частота выявления



внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ЭКО без ДО. Следует отметить корректно проведенный анализ результатов собственных исследований в сравнительном аспекте с данными других авторов, позволяющий соискателю подчеркнуть приоритетность и новизну полученных результатов.

В целом, диссертационное исследование Югиной А.А. весьма перспективно по своей актуальности и научной значимости. Автор свободно владеет фундаментальными и практическими основами современного акушерства и гинекологии, способен грамотно формировать научные положения и обобщающие выводы. Выполненный комплекс экспериментальных исследований вносит существенный вклад в понимание механизмов и особенностей развития гестационных осложнений у женщин после проведения ВРТ; открывает перспективы профилактики и своевременного прогнозирования осложнений гестационного процесса у данной категории пациенток.

Нельзя не отметить, что в диссертации, по сути, получено еще одно обоснование иммунологической теории имплантации, суть которой заключается в том, что чем чужероднее бластоциста, тем более успешно происходит имплантация, и, следовательно, тем лучше будут протекать все остальные периоды гестации. Именно этим, видимо, можно объяснить более благополучное протекание гестационного процесса у беременных с донорским ооцитом (100% чужеродность) по сравнению с группой беременных после ЭКО без ДО (50% чужеродность).

Выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы и логично вытекают из поставленных задач и полученных в работе результатов.

Принципиальных замечаний по работе нет.



### Заключение

Таким образом, диссертация Югиной Анны Александровны на тему: «Прогнозирование и профилактика осложнений беременности и родов после донорства ооцитов» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи, связанной с оценкой гестационного процесса у женщин после ЭКО с донорским ооцитом и без программы донорства на основе комплексного анализа факторов риска, доплерометрии плацентарного кровотока и проведения пробы СДС, имеет важное значение для фундаментальной медицины, а именно для акушерства и гинекологии, соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленные «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335), предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и может быть представлена к публичной защите.

### Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства образования и науки Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор (специальность 14.01.01 - Акушерство и гинекология)

Овсянникова Тамара Викторовна

*Овсянникова*

Подпись д.м.н. профессора Т.В.Овсянниковой заверяю

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

"Российский университет дружбы народов"

*25 октября 2017 г.*

Савчин Владимир Михайлович





## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте докторе медицинских наук, профессоре Овсянниковой Тамаре Викторовне по диссертации Югиной Анны Александровны на тему: «Прогнозирование и профилактика осложнений беременности и родов после донорства ооцитов», 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, гражданство       | Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)                                                                      | Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) | Ученое звание (по специальности, кафедре) | Шифр специальности науки в совете                         | Основные работы                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Овсянникова Тамара Викторовна | 1946 г.<br>Российская Федерация | Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального | д.м.н.<br>14.01.01<br>акушерство и гинекология                       | Профессор                                 | 14.01.01<br>акушерство и гинекология<br>медицинские науки | 1. Овсянникова Т.В.<br>Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия/<br>Феоктистов А.А.,<br>Овсянникова Т.В.,<br>Камилова Д.П. // Эффективная фармакотерапия. 2012.- № 1 - С.10-13. |



|  |  |                                                                                                                                                                                                                           |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>государственного<br/>автономного<br/>образовательного<br/>учреждения<br/>высшего<br/>образования<br/>«Российский<br/>университет дружбы<br/>народов»<br/>Министерства<br/>образования и науки<br/>РФ<br/>г. Москва</p> |  |  | <p>2. Овсянникова Т.В.<br/>Ведение<br/>беременности после<br/>применения<br/>вспомогательных<br/>репродуктивных<br/>технологий /<br/>Макаров И.О.,<br/>Овсянникова Т.В.,<br/>Овешникова Т.З. //<br/>Москва. -2012.-<br/>С.26.</p> <p>3. Овсянникова Т.В.<br/>УЗИ диагностика<br/>при бесплодии/<br/>Макаров И.О.<br/>Овсянникова Т.В.<br/>Шеманаева Т.В.<br/>Гуриев Т.Д.<br/>Куликов И.А. //<br/>Акушерство,<br/>гинекология,<br/>репродукция.-<br/>2013.-т.7.- №2.-<br/>С.20-22.</p> <p>4. Овсянникова Т.В.<br/>Алгоритмы<br/>диагностики и<br/>ведения пар с<br/>бесплодием /<br/>Овсянникова Т.В.,<br/>Куликов И.А. //<br/>Лечение и</p> |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                |
|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  | Куликов И.А. // Лечение и профилактика.- Гинекология. - 2015.-№2 (14).- С. 34-37.                                                                              |
|  |  |  |  |  | 5.Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин / Овсянникова Т.В. Камилова Д.П.// Гинекологическая эндокринология. - Москва. - МедПресс.- 2017.- С.247-278. |

Проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ д.м.н, профессор \_\_\_\_\_ Кирабаев Н.С.



Подпись заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО «РУДН» профессор Савчин В.М.

25 октября 2017г