

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Башмаковой Надежды Васильевны на диссертационную работу Сыркашевой Анастасии Григорьевны на тему «Профилактика нарушений репродуктивной функции, обусловленных неблагоприятным влиянием антропогенных химических веществ, на основании дифференцированного подхода к прегравидарной подготовке», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования.

Диссертационная работа Сыркашевой Анастасии Григорьевны посвящена актуальной теме – изучению воздействия антропогенного химического загрязнения на репродуктивное здоровье человека. Учитывая современные демографические тенденции (снижение рождаемости, откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст, низкий паритет), проблема негативного влияния экологических факторов на репродуктивную систему приобретает все большее значение. Научных исследований, посвященных этой проблеме в отечественной литературе, явно недостаточно.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опасные факторы окружающей среды ответственны за 25% болезней в мире, и более чем 35% болезней среди детей. Репродуктивная система более уязвима к воздействию внешних факторов окружающей среды, по сравнению с соматическим здоровьем, что обусловлено различными факторами. Во-первых, антропогенные химические вещества (АХВ) негативно влияют на мейотическое и митотическое деление, приводя к нарушению гаметогенеза и раннего эмбрионального развития. Во-вторых, АХВ являются «эндокринными разрушителями», т.е. оказывают неспецифическое повреждающее воздействие на различные аспекты эндокринной системы. В-третьих, для негативного воздействия на гаметогенез или эмбрион/плод во время беременности достаточно меньших концентраций, что делает

разработку мер по ограничению воздействия антропогенного химического загрязнения на женщин репродуктивного возраста приоритетной задачей современной медицины.

### **Научная новизна.**

По результатам проведенного исследования были расширены представления о влиянии антропогенного химического воздействия на эмбриогенез и эффективность циклов вспомогательных репродуктивных технологий. Выявлены факторы образа жизни и социальные факторы, ассоциированные с повышенной экспозицией АХВ.

Изучено влияние АХВ на показатели сперматогенеза и эффективность циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Определены молекулярно-генетические предикторы повышенного накопления АХВ, проанализированы механизмы патогенетического воздействия антропогенного химического загрязнения на репродуктивную систему.

Определены неблагоприятные аллельные варианты системы детоксикации, связанные с повышенным накоплением АХВ в организме.

Проанализирована система мер по снижению антропогенной химической нагрузки, включающая в себя модификацию образа жизни и использованием препаратов с антиоксидантной активностью. Полученные данные позволили расширить представления о персонализации прегравидарной подготовки.

### **Практическая значимость.**

Авторами исследования разработана анкета-опросник, который можно использовать в широкой клинической практике для оценки факторов риска накопления АХВ в организме пациенток. Создана шкала оценки суммарного уровня АХВ в организме.

Во второй части исследования проведена оценка эффективности мер по снижению антропогенной химической нагрузки на результат лечения

бесплодия. Отмечено, что прием антиоксидантных препаратов совместно с модификацией образа жизни повышает частоту наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий в 1,7 раза.

На основании полученных данных был разработан алгоритм дифференцированной прегравидарной подготовки.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 28 таблицами и 10 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору данных литературы о влиянии антропогенного загрязнения на репродуктивную систему. Также в данной главе представлен анализ исследований эффективности антиоксидантных препаратов в повышении эффективности лечения бесплодия. Для написания обзора литературы использовано 317 литературных источников, из которых 292 статьи иностранных авторов и 25 отечественных работ.

Во второй главе традиционно представлен план и объем обследования, описаны методики. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Было обследовано 480 пациенток: 300 пациенток на первом этапе исследования и 180 на втором этапе исследования. Показано, что группы сравнимы между собой. Были использованы современные методы исследования: общеклинические, инструментальные, математические, статистические. В рамках специальных методов исследования были использованы: метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, метод хромато-масс-спектрометрии, полимеразная цепная реакция в реальном времени.

Для сравнения полученных данных были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности.

В третьей главе проведен подробный анализ клинико-anamnestических данных исследуемых групп пациенток в зависимости от наступления беременности в изученном цикле ВРТ, для выявления наиболее значимых патогенных факторов (АХВ). На основании созданной авторами шкалы для оценки суммарного уровня АХВ проведено разделение пациенток на группы (высокий/низкий уровень АХВ). Представлено сравнение клинико-anamnestических, лабораторных характеристик в группах сравнения. Также приведен сравнительный анализ качества ооцитов и эмбрионов у пациенток с различным уровнем АХВ. В результате проанализированы исходы циклов ВРТ в зависимости от клинико-лабораторных данных пациенток, уровня АХВ и генотипа системы детоксикации.

Четвертая глава содержит описание второго этапа исследования, а именно оценки эффективности мер по снижению антропогенного

химического воздействия. Отмечено, что рекомендации по модификации образа жизни соблюдает только 1 из 4 пациенток. При этом модификация образа жизни совместно с приемом антиоксидантных препаратов повышает эффективность лечения бесплодия.

Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и практических рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В заключительной главе представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по прегравидарной подготовке, которые могут быть использованы в практической работе врача акушера-гинеколога. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

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

В рамках научной дискуссии разрешите задать следующий вопрос.

1. Почему в исследование были включены именно эти антропогенные химические вещества? Значит ли это, что именно они наиболее сильно влияют на репродуктивную систему? Ведь известно, например, что мышьяк, который содержится в табачной продукции, алкоголе, бананах, морепродуктах, воздухе, является одним из самых токсичных АХВ. А по данным ВОЗ, никель (содержится в посуде, столовых приборах) – один из наиболее опасных и частых загрязнителей окружающей среды.

2. Каково мнение автора в отношении взаимосвязи действия системы детоксикации на изучаемые в работе АХВ и другие токсические воздействия на систему эмбриогенеза (полимерные смолы в современной мебели и строительных материалах, хлор в питьевой воде и другие)?

