

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Сафарян Галины Хачиковны на тему: «Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и наличием репродуктивно значимых аутоантител», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность проблемы. В настоящее время охрана репродуктивного здоровья населения является одной из приоритетных медико-социальных проблем. Существенную роль в репродукции принадлежит факторам иммунитета. Иммунные нарушения могут быть вовлечены в этиологию и патогенез различных форм бесплодия, в том числе неясного генеза. Однако, несмотря на интенсивные исследования их влияния на репродукцию, до настоящего времени существенных фактов, доказывающих роль различных аутоантител в репродуктивной функции женщины не накоплено.

Для анализа репродуктивных показателей в акушерстве и гинекологии используют исследование фолликулярной жидкости. Она является доступным субстратом для оценки биохимических показателей качества ооцитов, однако до настоящего времени известно немного маркеров, позволяющих выбрать лучший для оплодотворения ооцит и, в дальнейшем, – эмбрион для переноса. Фолликулярная жидкость обеспечивает микроокружение для развития яйцеклетки, и некоторые биохимические характеристики последней играют решающую роль в определении качества яйцеклеток, их оплодотворении и дальнейшем развитии эмбрионов.

В связи с этим, автор диссертации ставит перед собой цель - определить влияние носительства репродуктивно значимых аутоантител на эффективность и прогноз лечения бесплодия методами вспомогательных

репродуктивных технологий. Подобная цель исследования и вытекающие из нее задачи подчеркивают актуальность работы.

Научная новизна исследования.

Работа обладает высокой степенью научной, методической новизны. В частности, в работе впервые проведена комплексная сравнительная оценка состава фолликулярной жидкости, а именно разнообразной панели аутоиммунных антител, среди женщин с различными факторами бесплодия. Впервые предложен математический алгоритм прогнозирования вероятности снижения овариального ответа на гонадотропную стимуляцию, получения эмбрионов оптимального качества, наступления клинической беременности и родов живым плодом на основании выделенных иммунологических маркеров в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови.

Впервые обосновано введение пороговых уровней аутоантител в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови для достижения оптимальных исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с определяемыми перед началом цикла ЭКО аутоиммунными маркерами. Полученные в ходе эксперимента научные данные особенно важны с точки зрения их обоснованного внедрения в современную клиническую практику, что определяет не только фундаментальную, но и несомненную практическую значимость работы.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Практические рекомендации актуальны для практикующего врача-репродуктолога и позволяют выбрать оптимальную тактику ведения программ экстракорпорального оплодотворения для женщин с

сопутствующими аутоиммунными поражениями. Кроме того, используя разработанные математические модели, можно выделить среди женщин с аутоиммунными маркерами группу с высоким риском самопроизвольного прерывания беременности раннего срока после программы ЭКО для обоснованного отказа от процедуры переноса эмбрионов в «свежем цикле» и криоконсервации жизнеспособных эмбрионов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования.

Работу отличает четкий, лаконичный и структурированный дизайн исследования, высокий методический уровень выполнения поставленных задач, полученные результаты соответствуют поставленной цели, представленные результаты сравнительного анализа приведены в полном объеме. Представлен детально описанный массив клинико-анамнестических данных, данных гормонального исследования, а также данных, полученных в ходе эксперимента, их адекватная статистическая обработка и аргументированный обобщающий анализ позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованными.

Структура и оформление работы. Материалы диссертации изложены на 136 страницах машинописного текста, иллюстрированы 19 рисунками и 19 таблицами. Диссертация построена по традиционному плану. По структуре научная работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов исследования, методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы.

Во **введении** обосновывается актуальность выбранной темы, новизна и научно-практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи исследования, изложены сведения об апробации работы и реализации

научных данных, полученных в ходе исследования, описывается личный вклад автора в исследование, а также приводятся данные о структуре диссертации.

В первой главе на основании литературных данных представлен анализ современных клинических и экспериментальных подходов к оценке роли аутоиммунных маркеров в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также приведены последние данные о возможности повышения эффективности лечения бесплодия при различных аутоиммунных заболеваниях.

Прочтение первой главы диссертации вызывает благоприятное впечатление, поскольку обзор литературы всесторонне охватывает результаты актуальных исследовательских данных. Обзор легко читается, отличается литературным языком, лаконичным и ясным стилем. Однако «напрашивается» разделение его на меньшие подглавы.

Во второй и в третьей главах представлены материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач автор включил в исследование 90 супружеских пар с бесплодием. Основная группа пациенток и группа сравнения были сформированы, основываясь на оригинальном статистическом подходе использования правила «трех сигм», в связи с отсутствием в настоящее время референсных значений содержания аутоантител в фолликулярной жидкости стимулированных яичников. Грамотно сформулированные критерии включения и исключения пациенток в исследование, логика разделения пациенток на основную группу и группу сравнения соответствует общепринятым стандартам проведения клинических исследований.

В четвертой главе представлены результаты собственных данных. Раздел 4.1. содержит результаты клинико-anamnestической характеристики

обследованных групп пациенток, данные о сопутствующих соматических и гинекологических заболеваниях, о реализации репродуктивной функции, перенесенных оперативных вмешательствах на органах малого таза, а также информацию об используемых в анамнезе методах лечения бесплодия. В разделе 4.2. приведены сравнительные результаты гормонального обследования исследуемых групп. Количественная характеристика содержания исследуемых аутоантител в фолликулярной жидкости женщин обследованных групп в день трансвагинальной пункции фолликулов приведена в разделе 4.3. и указывает на достоверные различия между группами по содержанию аутоантител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и кардиолипину. Раздел 4.4. содержит оценку показателей овариального резерва среди обследованных женщин, где показано достоверное снижение сывороточных значений АМГ и количества антральных фолликулов среди женщин-носительниц аутоантител относительно негативных на антитела женщин, обусловленное наличием в фолликулярной жидкости антител к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и кардиолипину. В разделе 4.5. автор демонстрирует основные характеристики эффективности овариальной стимуляции в программе ЭКО у пациенток исследуемых групп и отмечает повышение частоты субоптимального ответа на овариальную стимуляцию в основной группе женщин. Логически вытекающим разделом является раздел 4.6., в котором разработана математическая модель прогнозирования субоптимального ответа яичников в программе ЭКО и определены пороговые сывороточные значения антител к тиреоидной пероксидазе, а также значения антител к тиреоидной пероксидазе и кардиолипину в фолликулярной жидкости, характеризующие снижение овариального ответа в программе ЭКО. Раздел 4.7. содержит скрупулезный анализ эмбриологического этапа проведенной программы, показано достоверное снижение вероятности получения эмбрионов оптимального качества в основной группе женщин в зависимости от содержания в фолликулярной жидкости антител к ароматазе,

тиреоидной пероксидазе и кардиолипину. Последующие разделы собственных результатов исследования посвящены клинической эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

В **пятой** главе представлен подробный и систематизированный анализ полученных данных в сопоставлении их с данными доступной литературы – данный раздел является крайне важным, подводящим итог исследованию.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты. В результате проведенного исследования диссертант сформулировал ряд важных в теоретическом и практическом отношении положений, которые сводятся к следующему: аутоиммунные аутоантитела могут являться маркерами генерализованной аутоиммунной дисфункции и способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе аутоиммунной патологии в репродуктивной системе.

Наиболее значимыми результатами диссертационной работы следует считать определение пороговых уровней аутоантител для прогнозирования исходов каждого этапа программ ВРТ в группе пациенток, пораженных аутоиммунным недугом.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, рецензируемых в том числе в журналах ВАК и иностранных журналах, что не оставляет сомнений в актуальности и научной новизне диссертационной работы.

Значение для науки и практики полученных автором диссертационной работы результатов, а также выводов и рекомендаций, несомненно. Практическая и теоретическая значимость работы оценивается полученными данными и определяется разработанной тактикой ведения пациенток с бесплодием и определяемыми аутоантителами.

Не вызывает сомнения тот факт, что, выполнив исследовательскую работу, диссертант внес значимый вклад в практическое здравоохранение. Для каждого этапа программ ЭКО автором предложена простая и удобная в

использовании математическая модель, позволяющая на основании иммунологических маркеров в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови пациентки устанавливать прогноз относительно исходов планирующейся программы ВРТ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Сформулированные в диссертационном исследовании выводы и практические рекомендации внедрены в лечебную работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Результаты исследования включены в лекции, семинары и учебные пособия в рамках обучения студентов, ординаторов и аспирантов специальности «акушерство и гинекология» на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ.

При изучении диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Вместе с тем имеются и некоторые вопросы:

1. Учитывая высокое влияние наследственных факторов на эффективность репродуктивных технологий, анализировали ли Вы (по данным литературы), какие генетические причины могут лежать в разнообразии и уровне аутоантител?
2. Оценивали ли Вы при переносе эмбриона его кариотип?
3. Гены следует писать курсивом. В работе присутствуют опечатки.
4. Выводы выглядят слишком громоздко и не в той мере, в которой это хотелось бы, подчеркивают значимость достигнутых результатов.

Заданные вопросы предлагаются в виде дискуссии и не умаляют значение диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационная работа Сафарян Галины Хачиковны на тему: «Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и наличием репродуктивно значимых

аутоантител», выполненная под руководством доктора медицинских наук Гзгзяна Александра Мкртичевича и профессора Иегуды Шенфельда, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – поиска репродуктивно значимых аутоиммунных маркеров, снижающих эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Диссертация Сафарян Галины Хачиковны на тему: «Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и наличием репродуктивно значимых аутоантител» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Сафарян Галина Хачиковна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор биологических наук,
руководитель Отдела геномной медицины
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта»,
профессор кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ

Глотов Андрей Сергеевич

Дата

18.10.22

