

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Калугиной Аллы Станиславовны 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 диссертационной работы и ее связь с практическими проблемами здравоохранения.

Актуальность исследования обусловлена стабильно высокой встречаемостью женского бесплодия, а также необходимостью повышения результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий. По данным различных авторов, доля пациенток с носительством антитиреоидных аутоантител, планирующих программы ЭКО, достигает 17%. Также многочисленными авторами сообщалось о негативном влиянии на результативность программ экстракорпорального оплодотворения иных аутоантител: антифосфолипидных, антинуклеарных и антител к ламинину-1. Несмотря на выявленные нарушения репродуктивной функции при носительстве аутоантител к селен-связывающему белку, мезотелину-1, и возможно, к ароматазе, до сих пор не изучена роль вышеперечисленных в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Более 10 лет назад была выдвинута гипотеза о возможности прохождения аутоантителами гемато-фолликулярного барьера и их прямом цитотоксическом влиянии на начальные этапы оогенеза и эмбриогенеза человека. В настоящее время не достигнут консенсус в отношении оказываемого антителами эффекта на результативность показателей гонадотропной стимуляции яичников, эмбриологического этапа программ ЭКО, а также клинической эффективности проводимого лечения. До сих пор эти вопросы являются дискуссионными. Также, не существует установленных пороговых значений

аутоантител, достоверно прогнозирующих исходы проводимого лечения. Этим была обусловлена необходимость комплексной оценки результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий у категории пациенток с маркерами аутоиммунного процесса и разработки персонализированного подхода лечения бесплодия с целью повышения эффективности программ ЭКО.

Автором четко и правомерно сформулированы цель и задачи исследования, решение которых проводилось на высоком методологическом уровне с применением информативных и современных методов исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В настоящей диссертационной работе впервые проведено определение и представлены пороговые значения аутоантител в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови, превышение которых негативно отражается на различных этапах программ ЭКО. На основе полученных данных предложен алгоритм лечебной тактики.

Выполнен сравнительный анализ эффективности гонадотропной стимуляции яичников, эмбриологического этапа и клинической эффективности программ экстракорпорального оплодотворения в стандартном протоколе стимуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона в зависимости от определенных пороговых значений антител в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови.

Впервые охарактеризованы значения аутоантител к тиреопероксидазе и кардиолипину, сопровождающиеся снижением основных показателей овариального резерва и интенсивности овариального ответа на контролируемую стимуляцию яичников, определено влияние антител к ароматазе в фолликулярной жидкости на ранний эмбриологический этап, а

именно на эффективность оплодотворения ооцитов человека. Получены пороговые значения антител к тиреопероксидазе, характеризующие снижение клинической эффективности программ ЭКО, а именно частоты клинической беременности и родов живым плодом на начатый цикл.

На основе анализа полученных данных предложена тактика ведения женщин-носительниц антитиреоидных аутоантител в программах лечения бесплодия, а также установлена прогностическая ценность в отношении шансов на наступление родов живым плодом в цикле экстракорпорального оплодотворения у пациенток с носительством репродуктивно значимых аутоантител.

Практическое значение полученных результатов.

Результаты выполненного исследования имеют значение как для науки, так и для практической медицины.

Практическое значение исследования состоит в том, что в рамках него был предложен метод оптимизации и персонифицированного подхода в лечении бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток-носительниц репродуктивно значимых аутоантител. Представлены дополнительные данные в виде определения маркеров в фолликулярной жидкости с доказанным негативным влиянием на раннее эмбриональное развитие человека. Полученные данные позволяют повысить клиническую эффективность лечения бесплодия, позволяют избежать необоснованные переносы эмбрионов в «свежих» циклах программ ЭКО в виду низкой эффективности и повышения частоты прерывания беременности раннего срока после лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Предложен новый предиктор отсутствия клинической беременности и родов живым плодом в циклах экстракорпорального оплодотворения у женщин-носительниц антитиреоидных аутоантител, определение которого

является дополнительным и значимым аргументом при принятии решения о переносе эмбрионов в «свежем» цикле в пользу криоконсервации всех жизнеспособных эмбрионов и переносе их в полость матки после достижения значений аутоантител в сыворотке крови ниже порогового уровня.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют оптимизировать клинический подход к преодолению бесплодия у пациенток-носительниц репродуктивно значимых аутоантител.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов.

Настоящее диссертационное исследование основано на репрезентативном клиническом материале с использованием современных и высокоинформативных методов.

В соответствие с четкими критериями включения и исключения обследовано 90 пациенток, составивших две клинические группы, в зависимости от выбранного подхода определения уровней аутоантител в фолликулярной жидкости. Автором получены важные результаты, на основе которых сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации. При статистическом анализе данных были применены современные методы обработки информации.

Достаточный объем наблюдений и проведенных исследований, применение адекватных поставленным задачам современных методик обследования, разносторонняя статистическая обработка полученных результатов позволяют признать достоверность и обоснованность выдвигаемых научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертация соответствует традиционной структуре, представлена на 136 страницах машинописного текста и включает в себя введение, главы (обзор литературы, материалы, методы исследования, главы с результатами

собственных исследований и их обсуждением, выводы, практические рекомендации) и список литературы. Библиографический список содержит 224 литературных источника, из которых 25 отечественных и 199 иностранных авторов. Диссертация проиллюстрирована 19 рисунками и 19 таблицами. Оформление работы соответствует требованиям ВАК Российской Федерации. Помимо русскоязычной версии, представлен англоязычный вариант диссертационной работы.

Во введении отражено грамотное обоснование актуальности выбранного диссертационного исследования, сформулирована цель исследования, логично составлены задачи исследования. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и их апробация, указан личный вклад автора.

Представленный в первой главе обзор литературы соответствует теме диссертационного исследования. В данной главе соискатель отражает широкий спектр исследований, выполненных в мире по проблематике носительства аутоантител в реализации репродуктивной функции женщин, в том числе в программах экстракорпорального оплодотворения. Также автор проводит детальный анализ имеющихся данных о влиянии аутоантител на фолликуло- и оогенез, раннее эмбриональное развитие человека, достижение клинических результатов лечения бесплодия, прерывание беременности раннего срока. Также приведены данные о современных принципах ведения женщин в программах ЭКО с носительством различных аутоантител. При чтении обзора литературы можно сделать вывод о том, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, критерии включения и исключения из него.

В третьей главе отображены использованные методы исследования, дано детальное описание протокола лечения среди всех обследованных. Всем пациентам проведено стандартное обследование, регламентированное приказом Министерства Здравоохранения РФ, а также осуществлены дополнительные лабораторные методы обследования, а именно определение в фолликулярной жидкости широкой панели аутоиммунных маркеров в день выполнения трансвагинальной пункции фолликулов.

Четвертая глава представляет собой результаты собственных исследований. Представлена подробная клинико-анамнестическая характеристика обследованных в рамках исследования женщин. Произведен детальный сравнительный анализ клинических и лабораторных результатов в исследуемых группах, подкрепленный современными методами статистической обработки данных и иллюстрированный достаточным количеством рисунков и таблиц. Проанализированы и сопоставлены характеристики протоколов овариальной стимуляции, характер ответа яичников, эмбриологических и клинических показателей эффективности программ ЭКО в зависимости от пороговых значений достоверно значимых аутоантител в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови. Выполнен сравнительный анализ вышеперечисленных показателей в зависимости от определенных пороговых значений аутоантител как в фолликулярной жидкости, так и в сыворотке крови. По результатам полученных данных, предложены уровни аутоантител, рассматриваемые в качестве предиктора неблагоприятного исхода программ экстракорпорального оплодотворения.

Глава с обсуждениями результатов является важной с позиции подведения итогов и логично интерпретирует полученные данные. Соискатель грамотно сопоставил основные результаты диссертационной работы с выводами авторов других аналогичных исследований.

Выводы являются логичным продолжением полученных автором данных. Поставленные цели и задачи решены полностью. Конкретно сформулированы и понятны практические рекомендации.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования.

Разработанные модели для прогнозирования ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию и исходов клинической эффективности программ экстракорпорального оплодотворения применяются в учебной программе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и в клинической практике отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта».

Результаты диссертационного исследования возможно применять в работе клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских ВУЗов и последипломном образовании специалистов акушеров-гинекологов.

Принципиальных замечаний к работе нет, но есть вопросы:

1. Каков механизм воздействия ауто-антител, а именно антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и кардиолипину на овариальный резерв? Оказывают ли они непосредственное влияние на ткань яичника или воздействуют опосредованно, например, через клеточный иммунитет?
2. Может ли КОС влиять на функцию щитовидной железы, пораженную аутоиммунным процессом и увеличивать выработку ауто-антител в рамках программы ВРТ?

Заключение.

Представленное соискателем диссертационное исследование представляет законченную научно-квалификационную работу, содержащую

решение актуальной задачи – определение эффективности лечения бесплодия и его оптимизация у женщин с наличием репродуктивно значимых аутоантител, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

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 медицинских наук,
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и неонатологии
ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени И. П. Павлова МЗ РФ",
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел. 8-921-923-97-92
E-mail: alla19021962@gmail.com

Дата

Калугина Алла Станиславовна

Подпись доктора медицинских наук Калугиной А.С. заверяю:
Ученый секретарь Первого
Санкт-Петербургского государственного
Медицинского университета
имени академика И.П. Павлова

доктор медицинских наук, профессор

Беженарь Виталий Федорович