

ОТЗЫВ

председателя 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. Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокой частотой встречаемости аутоиммунных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста с бесплодием и сопутствующей низкой клинической эффективностью проводимого лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий. Известно, что для женщин с диагнозом идиопатического бесплодия характерно определение повышенных уровней сывороточных антифосфолипидных антител, антинуклеарных антител и антитиреоидных аутоантител. Предполагается, что иммунологические факторы негативно отражаются на этапы фолликулогенеза, оплодотворения и эмбриогенеза, а также на имплантацию. Также результаты современных исследований позволили установить взаимосвязь показателей клеточного иммунитета и повторные неудачи имплантации в программах ЭКО при аутоиммунных заболеваниях. Несмотря на давнюю историю исследований, посвященных оценке значения определяемых аутоантител в фолликулогенезе при контролируемой овариальной стимуляции гонадотропинами в циклах экстракорпорального оплодотворения и взаимосвязи иммунологических факторов с показателями эмбриологической и клинической эффективности программ ВРТ, результаты их противоречивы и, как правило, ограничены определением в фолликулярной жидкости, лишь одного аутоиммунного маркера. В связи с этим, остается открытым вопрос поиска и систематизации репродуктивно значимых аутоиммунных маркеров, определяющих снижение женской фертильности и/или неудачи программ экстракорпорального

оплодотворения, имея в виду разработку стратегии персонализированной тактики преодоления бесплодия.

Цель исследования, поставленная автором, правомерна, четко сформулирована и состоит в определении эффективности и прогноза лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий при носительстве репродуктивно значимых аутоантител. Из поставленной цели логично вытекают задачи научной работы, решение которых проводилось на высоком методологическом уровне с применением высокоинформативных и современных методов исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Автором проведен поиск нового в науке. Впервые автором выполнено определение содержания широкой панели аутоантител в фолликулярной жидкости стимулированных яичников, и исследована частота их встречаемости среди женщин с бесплодием. Соискателем установлена достоверная сопряженность уровня определяемых в фолликулярной жидкости аутоантител со снижением основных параметров овариального резерва, обнаружены прогностически наиболее значимые аутоиммунные маркеры, определяющие снижение эффективности овариальной стимуляции а также клинической эффективности программ ВРТ.

Впервые установлены пороговые значения содержания аутоантител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови – 305,0 МЕ/мл и в фолликулярной жидкости – 105,0 МЕ/мл, а также уровня аутоантител к кардиолипину более 5,1 МЕ/мл, превышение которых сопровождается снижением количества полученных в день трансвагинальной пункции ооцитов. Также впервые выявлена зависимость доли зрелых ооцитов и эффективности оплодотворения от содержания в фолликулярной жидкости аутоантител к ароматазе. Определено неблагоприятное влияние повышения уровней аутоантител к тиреоидной пероксидазе и кардиолипину в фолликулярной жидкости на показатели раннего эмбриогенеза человека *in vitro*. Впервые установлены пороговые значения аутоантител к тиреоидной

пероксидазе в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови, характеризующие снижение клинической эффективности программ ЭКО на начатый цикл лечения. С помощью логистического регрессионного анализа создана математическая модель прогноза клинической беременности в программах ВРТ для женщин-носительниц репродуктивно значимых аутоантител. Доказано, что повышение значений аутоантител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови более 305,0 МЕ/мл, в фолликулярной жидкости более 105,0 МЕ/мл, является неблагоприятным прогностическим фактором для достижения клинической беременности после программы ЭКО. Проведённый диссертантом анализ течения беременности раннего срока после лечения методами ВРТ определил достоверное снижение частоты родов и повышение частоты прерывания индуцированной беременности раннего срока при сывороточных значениях аутоантител к тиреоидной пероксидазе более 125,0 МЕ/мл. Автор заключил, что наличие у пациентов сывороточных значений, превышающих данный порог, может рассматриваться для решения вопроса о целесообразности переноса эмбрионов в «свежем» цикле программы экстракорпорального оплодотворения.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Практические рекомендации актуальны и позволяют выбрать оптимальную тактику для повышения эффективности программ ЭКО у женщин-носительниц аутоантител.

Обоснованность и достоверность результатов исследования.

Подробно описанный массив клинико-anamнестических данных, результатов гормонального обследования, исследования 14 различных аутоантител в фолликулярной жидкости, а также показателей эмбриологического этапа и клинической эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин-носительниц репродуктивно значимых аутоантител, их адекватная статистическая обработка и аргументированный обобщающий анализ

позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованными.

Структура и оформление диссертации. Материалы диссертации изложены на 136 страницах машинописного текста, иллюстрированы 19 таблицами и 19 рисунками. Диссертация построена по традиционному плану. В структуре научно-исследовательской работы можно выделить следующие разделы: введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, с результатами собственных исследований, с обсуждением результатов, с выводами, практическими рекомендациями и списком использованной литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, новизну и научно-практическую значимость исследования, представляет сведения об апробации и реализации полученных данных, описывает личный вклад в исследование, а также приводит данные о структуре диссертационной работы.

В первой главе представлены современные подходы к оценке роли носительства аутоантител в развитии репродуктивных неудач, данные мировой литературы об эффективности протоколов экстракорпорального оплодотворения при носительстве различных аутоантител а также современные стратегии повышения эффективности программ ВРТ при носительстве аутоантител. Основываясь на анализе современных литературных данных, автор приходит к выводу, что исследования, посвященные взаимосвязи иммунологических факторов с показателями эмбриологической и клинической эффективности программ ВРТ, носят противоречивый характер и ограничены определением в фолликулярной жидкости, как правило, лишь одного типа аутоантител. Таким образом, необходимы поиск и систематизация репродуктивно значимых аутоиммунных маркеров, определяющих снижение женской фертильности

и/или неудачи программ экстракорпорального оплодотворения, имея в виду разработку стратегии персонализированной тактики преодоления бесплодия.

Прочтение первой главы диссертационной работы вызывает благоприятное впечатление в виду всестороннего охвата обзором литературы результатов актуальных исследовательских данных. Обзор написан грамотным языком, легко читается, лаконичен.

Во второй главе представлено описание материалов исследования, лаконично представлен дизайн, отражены критерии включения и исключения. Проведенное исследование было когортным, проспективным и имело сравнительный характер.

В третьей главе представлено детальное и стандартизированное описание проводимых процедур, складывается впечатление о хорошо организованной и всесторонне контролируемой работе. В данной главе детально описаны применяемые методы статистической обработки результатов, не оставляющие сомнений в достоверности полученных данных.

В четвертой главе приведены собственные результаты исследования. В ходе проведения детального анализа клинико-анамнестических данных автором не было отмечено достоверных различий между исследуемыми группами. На основании данных гормонального обследования и оценки уровней аутоантител в фолликулярной жидкости получена сопряженность показателей овариального резерва с содержанием в фолликулярной жидкости уровней аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе и кардиолипину. В результате детального анализа показателей стимуляции яичников, эмбриологических характеристик и результативности программ ЭКО диссертантом установлено достоверное снижение показателей гонадотропной стимуляции яичников и эмбриологического этапа за счет присутствия в фолликулярной жидкости аутоантител тиреопероксидазе и кардиолипину, а также достоверное снижение вероятности наступления клинической беременности и родов живым плодом при достижении уровней аутоантител к тиреопероксидазе в фолликулярной жидкости более 105,0

МЕ/мл и более 85,0 МЕ/мл, соответственно. Суммируя полученный автором результаты, установлены взаимосвязи между лабораторными показателями и эффективностью последовательных этапов программы ЭКО у женщин с носительством репродуктивно значимых аутоантител. Стандартизация изложения материалов указанного раздела научно-исследовательской работы позволяет легко ориентироваться в большом объеме данных.

В пятой главе представлен систематизированный анализ полученных результатов при сопоставлении их с данными доступной литературы. Крайняя важность данного раздела заключается в подведении итогов исследования.

Материал диссертации изложен в виде рисунков и таблиц, легко доступен для восприятия. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием современных методов и не вызывает сомнений.

Показана значимость каждого из разделов исследования и их логическая взаимосвязь. Диссертационная работа содержит 8 выводов и 3 практические рекомендации, каждый из которых обоснован.

Личный вклад соискателя и наиболее значимые результаты.

В результате проведенного исследования соискателем был сформирован ряд теоретически и практически важных положений, которые сводятся к следующему: наличие репродуктивно значимых аутоантител у женщин с бесплодием снижает показатели овариального резерва, эффективность гонадотропной стимуляции яичников, эффективность эмбриологического этапа и, соответственно, приводит к меньшей клинической эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Важными положениями исследования являются определенные соискателем пороговые значения аутоантител в прогнозировании эффективности каждого из последовательных этапов лечения, что свидетельствует о дозозависимом влиянии аутоантител на эффективность различных этапов ВРТ.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 5 входят в перечень изданий, рекомендованных ВАК, в том числе 3 статьи опубликованы в изданиях, рецензируемых в международной базе данных Scopus, что не позволяет сомневаться в актуальности и научной новизне диссертационного исследования.

Значение для науки и практики полученных автором результатов, а также выводов и рекомендаций, неоспоримо. Факт того, что выполненная исследовательская работа внесет значимый вклад в практическое здравоохранение не подлежит сомнению. Для каждого последовательного этапа программы экстракорпорального оплодотворения автором предложены простые и удобные в использовании математические модели для прогнозирования их эффективности. Польза полученных научных неоспорима, так как позволяет выбрать оптимальный промежуток времени для начала протокола ЭКО у пациенток с носительством аутоантител, и в дальнейшем для переноса эмбрионов в полость матки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования. Сформулированные в диссертационном исследовании выводы и практические рекомендации используются в лечебной работе отдела репродуктологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» а также в учебных материалах в рамках обучения студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «акушерство и гинекология» на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ.

Заключение. Диссертационная работа Сафарян Галины Хачиковны на тему «Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с наличием репродуктивно значимых аутоантител», выполненная под руководством доктора медицинских наук Гзгзяна Александра Мкртичевича и профессора Иегуды Шенфельда, представляет

научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи.

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 обнаружены.

Председатель диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент
кафедры акушерства, гинекологии и
репродуктологии Санкт-Петербургского
Государственного Университета

Комличенко Эдуард Владимирович

Дата

26.08.2022

