

## 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 диссертационного исследования.**

Проблема взаимосвязи нарушений репродуктивной функции и патологии щитовидной железы в последние годы становится все более обсуждаемой. Ее актуальность обусловлена, с одной стороны, тем, что распространенность бесплодия в браке остается на стабильно высоком уровне (13–15%), несмотря на современные достижения в области репродукции человека. С другой стороны, заболевания щитовидной железы занимают первое место в структуре эндокринной патологии и среди женщин репродуктивного возраста встречаются в 5–10 раз чаще, чем у мужчин.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенной органоспецифической аутоиммунной эндокринной патологией, которая встречается примерно у 5% земного населения. Аутоиммунный тиреоидит являющийся основной причиной развития гипотиреоза, может приводить к развитию патологии в репродуктивной системе женщин в виде нарушений менструального цикла, бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода и новорожденного.

При этом роль антитиреоидных антител в развитии бесплодия, неблагоприятных исходов программ ВРТ и ранних репродуктивных потерь не вполне ясна. Обсуждается ряд рабочих гипотез, по одной из которых антитиреоидные антитела являются маркерами аутоиммунной генерализованной дисфункции, неблагоприятно влияющей на имплантацию эмбриона и развитие плода. Аутоиммунные тиреопатии могут

способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе аутоиммунной патологии в репродуктивной системе, что подтверждается нередким сочетанием антитиреоидных антител с антиовариальными, антифосфолипидными, антинуклеарными антителами, а также повышением уровня натуральных киллеров (NK) в крови женщин с длительным бесплодием и ранними репродуктивными потерями. Рядом экспериментальных исследований было определено прямое эмбриотоксическое влияние антитиреоидных антител на трофобласт, ограничивающее его инвазию и препятствующее нормальному развитию плода. Появились также сообщения о том, что антитиреоидные антитела могут оказывать прямое негативное влияние на качество предимплантационного эмбриона за счет непосредственного взаимодействия с антигенами *zona pellucida*, что существенно снижает количество эмбрионов оптимального качества, эффективность оплодотворения и, соответственно, частоту наступления беременности у женщин с высокими уровнями антитиреоидных антител. Вышеперечисленные аргументы свидетельствуют в пользу того, что повышенный риск бесплодия и ранних репродуктивных потерь у женщин с аутоиммунным тиреоидитом обусловлен множеством факторов. Тем не менее скрининг на антитела к ткани щитовидной железы у женщин с бесплодием необходим для выявления пациенток с риском развития гипотиреоза, низкой эффективности лечения в программах ВРТ и ранних репродуктивных потерь.

Несмотря на известную тесную взаимосвязь тиреоидной и репродуктивной функции, на практике акушеры-гинекологи-репродуктологи часто недооценивают роль патологии щитовидной железы в диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции, что обусловлено отсутствием алгоритма диагностики и ведения различных вариантов тиреоидной патологии у женщин, обращающихся в клиники репродукции, что обуславливает актуальность настоящего диссертационного исследования.



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

Автором диссертационной работы впервые определены аутоиммунные маркеры, позволяющие прогнозировать исход программ экстракорпорального оплодотворения у женщин репродуктивного возраста с бесплодием. Было доказано, что в прогнозе эффективности контролируемой овариальной стимуляции имеет значение содержание в фолликулярной жидкости стимулированных яичников аутоантител к тиреоидной пероксидазе и кардиолипину. Учитывая достоверную высокую корреляционную зависимость содержания аутоантител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, соискателем были определены также их пороговые сывороточные значения в прогнозировании овариального ответа на стимуляцию. Установлено достоверное снижение ответа яичников на овариальную стимуляцию при значениях аутоантител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови выше 305 МЕ/мл, в фолликулярной жидкости более 105,0 МЕ/мл, а также при фолликулярных значениях аутоантител к кардиолипину, превышающих 5,1 МЕ/мл.

Используя современные методы статистического анализа диссертантом была создана математическая модель прогноза клинической беременности в программах ВРТ для женщин-носительниц репродуктивно значимых аутоантител. Показано, 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.

В ходе дальнейшего анализа диссертантом было отмечено достоверное снижение частоты родов живым плодом и повышение частоты прерывания индуцированной беременности раннего срока при сывороточных значениях

аутоантител к тиреоидной пероксидазе, превышающих 125,0 МЕ/мл, в связи с чем превышение данного порогового значения может рассматриваться для решения вопроса о целесообразности переноса эмбрионов в «свежем» цикле программы экстракорпорального оплодотворения.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы.**

Работа изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы, методы исследования, результаты собственного исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материалы диссертационного исследования иллюстрированы 19 рисунками и 19 таблицами. Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК Российской Федерации, представлена также на английском языке. В библиографический список внесены 224 литературных источника: 199 иностранных публикации и 25 отечественных.

Во введении обоснована актуальность данной работы. Автором сформулированы цель диссертационного исследования и задачи, направленные на реализацию поставленной цели. Отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведенного исследования. Сформулированы положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о личном вкладе автора в исследование и сведения об апробации диссертационной работы.

В первой главе диссертационной работы представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой диссертантом теме. Дано развернутое описание патогенетических причин нарушения репродуктивной функции при не только при развернутой картине аутоиммунной патологии, но и при бессимптомном носительстве широкого



спектра аутоиммунных антител. Также приведены данные о применяемых в общемировой практике терапевтических подходах к повышению эффективности лечения бесплодия при выявлении маркеров аутоиммунного процесса. Диссертант продемонстрировал факты об отсутствии консенсуса в выборе тактики лечения у пациенток-носительниц аутоантител и о перспективных направлениях изучения адьювантной терапии в повышении результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий среди пациенток, позитивных на аутоантитела.

Во второй и третьей главах приведено описание материалов и методов диссертационного исследования. Отражен дизайн исследования, определены критерии включения и исключения исследуемых групп пациентов, описаны такие методы исследования, как клинико-anamнестический, гормональный, эхографический, микроскопический, методы иммуноферментного анализа фолликулярной жидкости, полученной в день трансвагинальной пункции фолликулов. Представлены протоколы контролируемой овариальной стимуляции, ведения посттрансферного периода. Описаны принципы статистической обработки полученных результатов.

Четвертая глава посвящена результатам собственных исследований, в ней проведен детальный анализ клинико-anamнестических характеристик исследуемых групп пациенток, а также подробная оценка результатов гормонального обследования и оценки основных гормональных и ультразвуковых показателей овариального резерва исследуемых групп. Приведены данные о содержании аутоантител в фолликулярной жидкости стимулированных яичников среди включенных в исследование женщин и их ассоциативные взаимосвязи. Дана детальная сравнительная характеристика показателей эффективности овариальной стимуляции, эмбриологического этапа лечения в программах ЭКО и их результативности в исследуемых группах. На основе полученных лабораторных данных с использованием статистических методов предложены новые предикторы неудачного исхода



программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток-носительниц репродуктивно значимых аутоантител, реализующиеся путем получения меньшего количества ооцитов, отсутствия клинической беременности и живорождения на проведенный цикл лечения.

В пятой главе диссертантом проведен сравнительный анализ полученных данных с данными современной литературы по исследуемой теме. Произведено логичное обоснование полученных результатов на основе доказанных фактов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют сформулированным диссертантом задачам, обоснованы и логически вытекают из содержания работы.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.**

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения поскольку работа основана на репрезентативном клиническом материале. Решение сформулированных в исследовании задач выполнено на высоком методологическом уровне с применением современных информативных методов исследования. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Представленные в работе данные достоверны, выводы и рекомендации обоснованы и не вызывают возражений. Статистическая обработка произведена с использованием современных методик. Результаты, полученные автором в процессе диссертационного исследования, имеют в равной мере как теоретическую, так и практическую значимость. Практические рекомендации представляют интерес для специалистов в области репродуктивной медицины. В целом, полученные соискателем результаты способствуют решению соответствующих актуальных проблем,

теоретических или прикладных задач, что подтверждается очевидной практической направленностью диссертационного исследования.

### **Замечания по диссертации.**

В целом, работа написана на должном исследовательском уровне, отличается последовательностью и логичностью изложения материала.

В тоже время автор излагает материал в настоящем времени несмотря на то, что о проведенном обычно говорят в прошедшем времени. Не все цитаты на исследования сопровождаются ссылками на опубликованные источники, многие, из которых опубликованы более 5 и даже 10 лет назад. В работе содержатся некоторые неудачные выражения и синтаксические ошибки, которые можно отнести к опечаткам. Имеющиеся недостатки не имеют принципиального значения и не отражаются на качестве проделанной работы.

### **Заключение.**

Диссертация Сафарян Галины Хачиковны на тему: «Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и наличием репродуктивно значимых аутоантител» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по оптимизации тактики лечения бесплодия у женщин с наличием репродуктивно значимых аутоантител.



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.

**Член диссертационного совета**

**Генеральный директор Международного  
клинического центра репродуктологии «PERSONA»  
доктор медицинских наук, академик НАН РК,  
профессор**

**Локшин Вячеслав Нотанович**

Дата

31.08.2022.

Локшин проф. Локшина В.Н. завуча  
Начальник ОК МКУР "Persona" *Л.А. Губаева.*

