

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 диссертационной работы и ее связь с практическими проблемами здравоохранения.

Диссертационное исследование Сафарян Г.Х. посвящено актуальной проблеме оценки и преодоления бесплодия при сопутствующей аутоиммунной патологии, являющейся одной из дискуссионных в области репродуктивной медицины. Согласно данным различных авторов частота изолированного носительства антитиреоидных аутоантител среди женщин репродуктивного возраста с бесплодием, вступающих в циклы экстракорпорального оплодотворения, достигает 17,3%, частота встречаемости антифосфолипидных антител составляет 20%, в данной когорте у 28,7% пациенток диагностируются антинуклеарные аутоантитела. Результаты многочисленных исследований, направленных на изучение результативности программ экстракорпорального оплодотворения при сопутствующей аутоиммунной патологии, носят противоречивый характер. В то время как одни авторы сходятся во мнении о сопряженности носительства различных аутоантител (антитиреоидных, антифосфолипидных и антинуклеарных) с неудачами программ ЭКО [Kikuchi et al., 2003; Monteleone et al., 2011; Zhong et al., 2012; Caccavo et al., 2016; Chen et al., 2017; Safarian et al., 2019], другие опровергают эту возможность [Karacan et al., 2013; Unuane et al., 2016]. Однако, на сегодняшний день не существует крупных исследований и достаточной доказательной базы, непосредственно указывающей на негативное влияние аутоантител к β -ХГЧ, ароматазе,

энолазе-1, селен-связывающему белку-1 и мезотелину на результативность программ ВРТ, что требует активного внедрения исследований, посвященных данной проблематике.

Исходя из вышесказанного, освещение указанной проблемы и изучение отдаленных результатов программ ВРТ при носительстве вышеперечисленных аутоиммунных маркеров (в случае их выявления) представляет большой не только научный, но и практический интерес. Немаловажно отметить, что в настоящее время отсутствуют четкие клинические алгоритмы ведения пациенток с выявляемыми аутоиммунными маркерами. Таким образом, диссертационная работа Сафарян Г.Х., посвященная вопросам систематизации аутоиммунных аутоантител и определению их значимости в реализации репродуктивной функции, в том числе в программах экстракорпорального оплодотворения, несомненно представляется актуальной.

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

Научная новизна рецензируемой работы заключается в исследовании широкой панели аутоантител в фолликулярной жидкости, полученной в день трансвагинальной пункции фолликулов, определении их возможной роли в формировании неудач программ экстракорпорального оплодотворения и невынашивания беременности. На основании проведенной диссертационной работы определена зависимость основных показателей овариального резерва от содержания аутоантител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и кардиолипину в среде, окружающей непосредственно ооцит. Автором проанализированы основные этапы и эффективность контролируемой овариальной стимуляции, эмбриологических показателей и, что крайне важно, целевой эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от наличия тех или иных аутоиммунных маркеров. Также проведен критический анализ широкого разнообразия аутоантител, из

большого их количества выделены наиболее диагностически значимые, предложены удобные модели прогнозирования исходов лечения бесплодия в повседневной клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнения. На основании полученных результатов Сафарян Г.Х. была сформулирована научная концепция формирования системного иммунопатологического процесса, ассоциированного с антителами против ткани щитовидной железы, антителами к фосфолипидам и основополагающим ферментом-регулятором женской репродуктивной системы у женщин с бесплодием, что способствует более полному и глубокому пониманию причин неудач программ экстракорпорального оплодотворения. Работа диссертанта открывает перспективное направление исследований в области иммунологии репродукции, связанное с иммунными механизмами нарушения функции репродуктивной системы и развития патологии беременности, опосредованных аутоантителами, поиском новых маркеров и расширением панели клинического поиска.

Несомненную практическую значимость имеют полученные в ходе диссертационного исследования данные о неблагоприятном исходе индуцированной беременности при значениях аутоантител к тиреопероксидазе, превышающих пороговые уровни. При этом, пороговые значения вышеуказанных маркеров различаются при прогнозировании отсутствия клинической беременности и родов живым плодом, что, возможно, объясняется различными уровнями воздействия аутоантител к тиреопероксидазе: на овариальную ткань и систему мать-плацента-плод.

Показана высокая диагностическая значимость аутоантител к тиреопероксидазе и кардиолипину в фолликулярной жидкости для снижения эффективности ответа яичников на гонадотропную стимуляцию. Впервые выявлена зависимость этапов раннего эмбриогенеза от содержания антител к

ароматазе, что, несомненно, является крайне важным и требующим дальнейшего изучения фактом.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность научных положений и обоснованность выводов обеспечены достаточным размером выборки, объективностью и адекватностью выбранных методик, соответствующих задачам исследования. Планирование и проведение исследований для решения поставленных задач основывалось на использовании комплекса современных методов и подходов. Для анализа полученных результатов адекватно использовались валидные методики и статистические критерии, что подтверждает правильность их интерпретации и достоверность выводов исследования. Основные положения диссертации сформулированы четко, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенного исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертационная работа Сафарян Г.Х. построена по традиционному плану и состоит из введения, глав «Литературный обзор», «Материалы исследования», «Методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста, содержит 19 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 224 литературных источников, 25 на русском и 199 на английском языках.

Во введении показана актуальность темы исследования и степень ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи исследования,

положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературы содержит сведения об иммунологических аспектах бесплодия, механизмах воздействия различных аутоантител на уровни женской репродуктивной системы, механизмах эмбриотоксического воздействия аутоантител, биологической функции некоторых гормонов и ферментов в регуляции и поддержании нормальной функции репродуктивной системы. Подробно описаны патогенетические механизмы опосредованного аутоантителами снижения овариального резерва, системных воспалительных изменений в организме, а также результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий при носительстве различных аутоантител.

В главах «Материалы исследования» и «Методы исследования» приводится характеристика клинических групп и представлены использованные методы исследования, включающие современные, объективные, высокочувствительные и специфические методы, а также адекватные методы статистического анализа.

В главе «Результаты собственных исследований» представлено подробное описание всех этапов исследования, включая применение метода ИФА для выявления аутоантител в фолликулярной жидкости, результаты исследования клинического материала, а также определения прогностического значения аутоантител для исходов экстракорпорального оплодотворения. Результаты представлены в виде наглядных рисунков и таблиц. Приводятся составленные уравнения логит-функции для определения исходов различных этапов программы среди женщин, позитивных на антитела.

Диссертацию завершают 8 выводов, основанных на полученных результатах и собранном фактическом материале, которые соответствуют цели и задачам исследования и отражают основное содержание всех этапов работы.

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы в рецензируемых научных журналах. Материалы диссертации неоднократно докладывались на международных и Российских научных конгрессах, конференциях и симпозиумах.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования.

Результаты представленной диссертационной работы могут быть внедрены в практическую деятельность отделений и клиник вспомогательных репродуктивных технологий, в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских ВУЗов. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях в области физиологии и иммунологии репродукции.

Замечания по диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются незначительные неточности, требующие уточнения, не влияющие в целом на положительную оценку исследования.


Заключение.

Таким образом, диссертационная Галины Хачиковны Сафарян является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения в области иммунологии репродукции, разработаны рекомендации по ведению женщин с бесплодием и носительством значимых репродуктивно аутоантител, позволяющие повысить эффективность программ 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
профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель
отдела гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
заведующий гинекологическим отделением II,
руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза»,
специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология

 Ярмолинская
Мария Игоревна

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской М.И.

«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
кандидат медицинских наук



 Пачулия
Ольга Владимировна

«17»_октября_2022_года

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

+7 (812) 679-55-51,

iagmail@ott.ru