

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу Амян Татьяны Сергеевны на тему «Влияние внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток на эффективность лечения бесплодия у женщин с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Амян Татьяны Сергеевны посвящена оценке влияния внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток на эффективность лечения бесплодия у женщин с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Несмотря на современные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), существенной доле супружеских пар не удается достичь наступления беременности после повторных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также не всегда удается верифицировать причины неудач. Отсутствует единая точка зрения на целесообразность проведения иммунологических исследований и использования различных видов иммунотерапии у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. Отсутствие однозначных данных об эффективности данного метода иммунотерапии, персонализированного подхода к его использованию в зависимости от протокола ВРТ и иммунологических параметров пациенток с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ, явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Таким образом, данная диссертационная работа актуальна. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

Научная новизна

На основании полученных данных были расширены представления о субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови пациенток с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ.

Изучено влияние внутриматочного введения неактивированных аутологичных МПК и аутологичных МПК, активированных ХГч, на эффективность программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации. Обосновано иммуномодулирующее действие ХГч на МПК.

Выявлена зависимость эффективности программ ВРТ от субпопуляционного состава МПК, а также цитокинового профиля супернатантов культур МПК, предназначенных для внутриматочного введения.

Практическая значимость

В ходе настоящего исследования выявлена и обоснована целесообразность предварительного обследования субпопуляционного состава периферической крови пациенток с повторными неудачами имплантации, что позволит дифференцированно подходить к выбору соответствующего метода иммунотерапии аутологичными МПК с целью оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения.

Проведенный анализ исходов программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от иммунологических предикторов позволил определить персонифицированный подход к проведению иммунотерапии МПК в программах ВРТ у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком, иллюстрирована 21 таблицами и 17 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора. Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно вопроса повторных неудач имплантации в программах ВРТ, подробно освещен иммунологический аспект данной проблемы. Использован 165 литературный источник, из которых 10 работ на русском языке и 155 работы на английском языке. Во второй главе представлен план и объем обследования, описаны общие и специальные методы исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических и статистических методов исследования. В третьей главе проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, вредных привычек, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, описанием репродуктивного анамнеза женщин. Также в данной главе представлен сравнительный анализ основных параметров овариальной стимуляции и эмбриологического этапа, исходов

стимулированных циклов и криоциклов в зависимости от вида иммунотерапии, который показал, что активация МПК хорионическим гонадотропином повышает эффективность криопротоколов в 1,2 раза по сравнению с группой с введением неактивированных МПК, но не влияет на исходы стимулированных циклов. Описаны данные иммунологического обследования женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе с учетом типа протокола ВРТ и вида иммунотерапии, которые демонстрируют, что выбор иммунотерапии МПК зависит от вида протокола ВРТ и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. В «свежем» цикле при уровне НК-клеток более 12,4% и Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ не более 7% целесообразно использование внутриматочного введения неактивированных аутологичных МПК, тогда как в криоцикле при уровне НК-клеток более 16% и Т-регуляторных клеток с фенотипом $TCR\gamma\delta^+$ менее 12% - внутриматочное введение МПК, активированных ХГч. Представлен анализ цитокинового профиля супернатантов культур МПК, предназначенных для внутриматочного введения, свидетельствующий, что супернатанты МПК, активированные ХГч, в криоцикле характеризуются более высоким уровнем провоспалительных цитокинов, необходимых для успешной имплантации.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированного проведения программ ВРТ с использованием методов иммунотерапии МПК с учетом иммунологических маркеров для прогноза наступления беременности у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе. Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных

концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

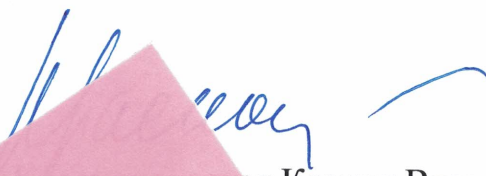
Диссертационная работа Амян Татьяны Сергеевны на тему «Влияние внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток на эффективность лечения бесплодия у женщин с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – разработки персонализированного проведения программ ВРТ с использованием иммунотерапии МПК у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе с учетом иммунологических предикторов.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Амян Татьяны Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор, член - корреспондент РАН, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

101000, г. Москва,
Ул. Покровка, д. 22а,
8 (985) 998-74-12
e-mail: moniag.ru



...я Ксения Владиславовна

«__» _____ 201__

Подпись доктора ме... ояю:

Ученый секретарь _____ научно-исследовательский инсти... кандидат медицинских наук

Никольская
Ирина Георгиевна

«__» _____ 2019 г.

