

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Гзгзяна Александра Мкртичевича на диссертационную работу 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в последние годы несомненно растет, однако у 60% женщин по-прежнему не наступает клиническая беременность в одном лечебном цикле, а у 20% - после трех циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Известно, что даже перенос морфологически качественного эмбриона в полость матки с эндометрием, структурно соответствующим фазе менструального цикла, не всегда приводит к наступлению беременности, а наступившая беременность в ряде случаев останавливается в развитии на ранних сроках. Повторные неудачи имплантации (repeated implantation failure - RIF) в программе экстракорпорального оплодотворения – клиническая ситуация, когда неоднократно не удается достичь стадии визуализации плодного яйца в полости матки при ультразвуковом исследовании (УЗИ) после переноса эмбриона (ов). Исследователи уделяют большое внимание изучению роли различных факторов в генезе повторных имплантационных потерь. Молекулярные и иммунологические аспекты неудач имплантации - важная область исследований, заслуживающая отдельного внимания.

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, диссертационная работа Амян Татьяны Сергеевны, посвященная оценке влияния внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток на эффективность лечения бесплодия у женщин с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий, представляется актуальной. Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

### **Научная новизна**

На основании проведенного исследования усовершенствованы представления о субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови пациенток с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ. Автором 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**

Проведенное исследование доказало необходимость 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. На основании проведенного анализа исходов программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от иммунологических предикторов разработан 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, материалы исследования представлены на международных конгрессах.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику здравоохранения, списка литературы. Материал диссертации изложен на 130 страницах. Рисунки и таблицы информативны. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой лаконично вытекает цель работы. Задачи исследования отражают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, касающихся вопроса повторных неудач

имплантации в программах ВРТ, подробно освещен иммунологический аспект данной проблемы. Во второй главе детально описаны использованные в работе методы исследования, включающие общеклинические, клинико-лабораторные, инструментальные, иммунологические и статистические исследования. Материал исследования достаточен. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде положений, выносимых на защиту.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований: анализу клинико-anamnestических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, описанием репродуктивного анамнеза женщин. Представлен сравнительный анализ основных параметров овариальной стимуляции и эмбриологического этапа. Проведен сравнительный анализ 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, демонстрирующий, 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.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ полученных автором результатов с данными зарубежных исследований, объяснена целесообразность исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и персонализированного подхода для использования различных видов иммунотерапии МПК ( активированные ХГч и без активации) в «свежих» циклах и криоциклах с учетом иммунологических предикторов.

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 моноклеарных 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, доцент, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3,  
8 (812) 325-32-20  
e-mail: ott.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич

«23» \_\_\_\_\_

Подпись доктора \_\_\_\_\_ лю:

Зам. директор \_\_\_\_\_ ологии и репродуктологии  
имени Д.О. Отта  
доктор меди

Беспалова  
Олеся Николаевна

«23» \_\_\_\_\_