

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО

«Российский национальный

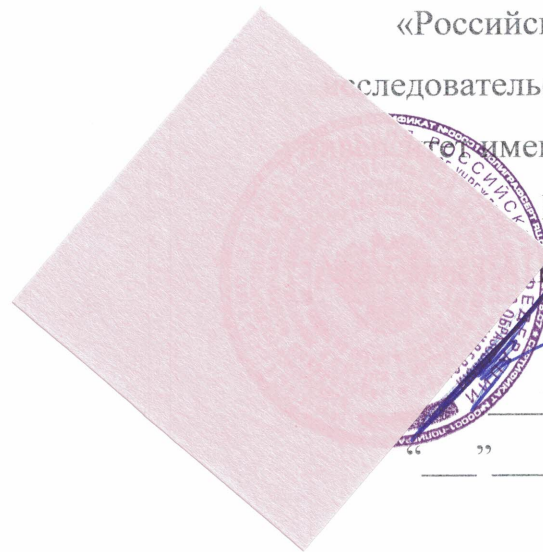
исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова»

Минздрава России

д.б.н., профессор

С.А. Лукьянов



_____ 2019 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 темы исследования

В последние годы в области методов лечения бесплодия были достигнуты большие успехи. Несмотря на постоянное совершенствование методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), немалой части пациенток не удается достичь наступления беременности после повторных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также не

всегда удается верифицировать причины неудач. Повторные неудачи имплантации - отсутствие клинической беременности после двух и более программ ВРТ при переносе эмбрионов хорошего качества у женщин в возрасте до 40 лет. Преодолению повторных неудач имплантации посвящено большое количество исследований в области репродукции человека.

Наименее изученными являются иммунологические аспекты неудач имплантации. Отсутствует единая точка зрения на целесообразность проведения иммунологических исследований и использования различных видов иммунотерапии у женщин с неудачами имплантации в анамнезе.

Относительно новым и малоизученным методом преодоления неудач имплантации в программе ВРТ является внутриматочное введение перед переносом эмбриона аутологичных моноклеарных клеток периферической крови (МПК). В ряде работ выявлен как позитивный эффект, повышающий вероятность имплантации в «свежих» циклах и в криоциклах, так и отсутствие эффекта этого метода в программах ВРТ.

Отсутствие однозначных данных об эффективности данного метода иммунотерапии, персонализированного подхода к его использованию в зависимости от протокола ВРТ («свежий» цикл или криоцикл) 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 исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании проведенного исследования представлены и научно обоснованы новые данные 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.

Впервые определены иммунологические предикторы позволяющие рекомендовать проведение иммунотерапии МПК как в «свежем» цикле ($CD16^+NK$ -лимфоцитов $>12,4\%$ и Treg ($CD4^+CD25^{high}CD127^{low/-}$) $\leq 6,6\%$), так и в криоцикле ($CD56^+ \leq 16,3\%$, $CD56^+TCR\gamma\delta \leq 2,5\%$ и TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов $\leq 12,5\%$). Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (129 пациенток, проходивших программу ЭКО или ЭКО/ИКСИ с последующим переносом эмбрионов) с использованием современных методов иммунотерапии, адекватных поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала,

отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

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

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная диссертационная работа Амян Татьяны Сергеевны, кроме бесспорной теоретической важности, имеет также большое практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению пациенток с повторными неудачами имплантации в программе ЭКО.

К практическому применению с учетом диагностической и прогностической значимости отдельных маркеров предложен 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования, проведенного Амян Татьяной Сергеевной, имеют значение для практического здравоохранения. Разработанный 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 рекомендуется использовать в

практической деятельности врачей акушеров-гинекологов в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий с целью повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, а также кафедр фундаментальных наук.

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 законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи в акушерстве и гинекологии относительно оптимизации тактики ведения и лечения пациенток методом вспомогательных репродуктивных технологий с учетом полученных данных.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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 диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации 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» обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «16 мая 2019 года (протокол № 8).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Юлия Эдуардовна Доброхотова

«16» мая 2019г.

Подпись д.м.н., профессора Юлии Эдуардовны Доброхотовой удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук

Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru pr.dobrohotova@mail.ru