

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, доцента Гзгзяна Александра Мкртчевича  
на диссертационную работу Донцовой Татьяны Владимировны на тему  
«Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у  
супружеских пар с учетом иммуномодулирующего потенциала семенной  
плазмы», представленной на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук по специальности**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Донцовой Татьяны Владимировны посвящена актуальной теме – влиянию иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы (СП), поступающей в репродуктивный тракт пациентки при половых контактах, на эффективность программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у супружеских пар.

Несмотря на существенные успехи в лечении бесплодия методом ВРТ, частота наступления беременности остается неизменной в течение последнего десятилетия, достигая 30-45%. Специалисты области репродуктивной медицины находятся в постоянном поиске дополнительных способов повышения эффективности программы ВРТ.

Работы последних лет сделали прорыв в области изучения молекулярных основ фертильности, особенно влияния семенной плазмы на женский репродуктивный тракт при половых контактах, последующем оплодотворении, течении беременности и здоровья потомства. Основная тенденция в понимании процесса заключается во всё большей значимости биологического вклада мужчины в наступление и благополучное течение беременности.

Женские половые пути обычно не подвергаются воздействию семенной плазмы во время стандартного цикла овариальной стимуляции. Тем не менее, считается, что воспалительная реакция, вызванная семенной плазмой, может быть полезной, индуцируя

материнскую толерантность к отцовским антигенам, а значит может способствовать успешной имплантации и живорождению.

Несомненно, что исследования в данной области могут способствовать повышению эффективности лечения бесплодия при помощи методов ВРТ и открыть возможности более глубокого изучения влияния иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы на процессы имплантации эмбриона.

### **Научная новизна**

По результатам данного исследования автором было показано влияние цитокинов семенной плазмы полового партнера, поступающей в женский репродуктивный тракт при естественных половых контактах в период проведения программы ВРТ, на реализацию репродуктивной функции у пациенток. Обнаружена зависимость эффективности программы ВРТ от цитокинового профиля семенной плазмы на фоне отмены половых контактов в цикле овариальной стимуляции. Выявлены возможные механизмы реализации иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы, поступающей в репродуктивный тракт пациентки при половых контактах, связанные с влиянием цитокинового состава семенной плазмы на состояние Т - клеточного звена иммунной системы пациенток в программе ВРТ.

### **Практическая значимость**

Особенно важны для клинической практики установленные порог содержания регуляторных Т клеток (Treg) в периферической крови пациенток и параметры цитокинового статуса семенной плазмы, определяющие оптимальный режим половых контактов при проведении программы ВРТ и являющиеся значимыми факторами повышения эффективности лечения бесплодия.

Обнаруженные исследователем предикторы позволяют применять алгоритм персонализированного подхода к назначению режима половых контактов при проведении программы ВРТ.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: 4 статьи входят в журналы, рекомендованные ВАК, 1 статья представлена в зарубежной печати.

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В.

Леонова и лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах, иллюстрирована 21 таблицей и 22 рисунками.

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 работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературных данных современных представлений о семенной плазме, иммунорегуляторных молекулах, связи с регуляторными Т клетками и их место в современной клинической практике. Проведен полноценный анализ имеющихся научных данных относительно влияния семенной плазмы на репродуктивную функцию женщин.

Во второй главе традиционно представлен дизайн и объем исследования, подробно описаны использованные методы. Четко отражен дизайн исследования, выделены критерии включения, невключения и исключения, описан объем обследования супружеских пар, принципы формирования групп, представлена подробная информация по использованным лабораторным и инструментальным методам исследования, протокол овариальной стимуляции, а также полное описание специальных методов исследования – оценка иммунного статуса периферической крови пациентки, цитокинового профиля семенной плазмы партнера, содержания простагландина E<sub>2</sub> в семенной плазме.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведен подробный анализ клинко-anamnestических характеристик пациенток и партнера, оценка особенностей гормонального профиля, показателей спермограммы, протоколов овариальной стимуляции, параметров фолликуло- и оогенеза. Результаты работы демонстрируют, что противовоспалительный цитокиновый профиль семенной плазмы, обусловленный преобладанием цитокина IL-10, прогнозирует низкую частоту наступления беременности при ВРТ с половыми контактами. Четко отражена взаимосвязь

между отменой половых контактов в цикле овариальной стимуляции для пациентов с повышенным уровнем как провоспалительных цитокинов IFN $\alpha$ , IL-12p, IL-33, IL-17A, так и IL-10, и увеличением содержания циркулирующих T регуляторных клеток в периферической крови в день трансвагинальной пункции, что явилось предиктором наступления беременности. В то же время отмечено, что при отсутствии половых контактов у пациентов со сбалансированным содержанием цитокинов в семенной плазме низкое содержание T регуляторных клеток в периферической крови пациенток сопровождается снижением частоты наступления беременности. Таблицы и рисунки, представленные в диссертационной работе, наглядно демонстрируют результаты специальных методов исследования.

В заключительной главе в резюмированном виде представлен сравнительный анализ данных, полученных автором с данными литературы по изучаемой теме. Автору удалось логично и грамотно обосновать полученные результаты.

Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В списке литературы представлены 212 отечественных и зарубежных источников.

Научные положения диссертации обоснованы, достоверны. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При ознакомлении с материалами диссертации возник вопрос: Имеются ли данные об изменении содержания IL-10 и IL-18 в семенной плазме или они достаточно постоянны. И если колебания их концентрации существенны, то от чего они могут зависеть?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**



Диссертационная работа Донцовой Татьяны Владимировны на тему «Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с учетом иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной

задачи в акушерстве и гинекологии – предикция эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар на основании изучения иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы партнера, поступающей в репродуктивный тракт пациентки при половых контактах.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Донцовой Татьяны Владимировны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**



Доктор медицинских наук, доцент,  
руководитель отделения  
вспомогательных репродуктивных технологий  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О. Отта»  
199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3  
Тел. +7 (812) 325-32-20



Александр Мкртчичевич Гзгзян

**Подпись д.м.н., доцента А.М. Гзгзяна «заверяю»:**

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О. Отта»  
кандидат медицинских наук



Роман Викторович Капустин

«23» января 2010 г