

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Серебренниковой Клары Георгиевны 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

Данная научная работа посвящена поиску способа повышения эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у супружеских пар с бесплодием посредством изучения влияния иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы, поступающей в репродуктивный тракт женщины при половых контактах в цикле овариальной стимуляции.

Несмотря на достижения ВРТ, показатели живорождения за последние десять лет достигли плато. Около 20-35% генетически нормальных эмбрионов не могут имплантироваться. Это говорит о том, что другие факторы, кроме анеуплоидии, предотвращают имплантацию. К ним может относиться недостаточная материнская иммунная толерантность к продуктам зачатия (эмбрионам), экспрессирующим отцовские антигены, которые могут быть признаны материнской иммунной системой «чужеродными» и инициировать иммунный ответ.

Следовательно, прогрессирование беременности частично зависит от защиты продуктов зачатия от деструктивного иммунного ответа матери. Определенный компонент материнской иммунной системы, называемый регуляторными Т-клетками, может подавлять такую иммунную реакцию против эмбриона, несмотря на его экспрессию «чужеродных» антигенов. Однако для правильной активации регуляторных Т-клеток необходимо заранее подвергать их воздействию отцовских антигенов.

Семенная плазма является богатым источником отцовских антигенов, цитокинов, простагландинов и факторов роста, которые регулируют восприимчивость эндометрия и могут играть роль в стимулировании иммунной толерантности у матери. Считается, что воспалительная реакция, инициированная семенной плазмой в женских половых путях, может вызвать материнскую толерантность к отцовским антигенам, представленным эмбрионом, и увеличить шансы на успешную имплантацию и живорождение.

С этой точки зрения, данная диссертационная работа представляется своевременной, а цель исследования, поставленная автором, правомерной и четко сформулированной.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной когорте обследуемых: 60 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия методом ВРТ. Методы, используемые в работе, являются современными и высокоинформативными. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Научная новизна

В результате исследования автором сделан вывод, что иммуномодулирующий потенциал семенной плазмы полового партнера пациенток в программе ВРТ определяется широким спектром маркеров, обладающих межиндивидуальной вариабельностью. Установлено, что частота наступления беременности при проведении программы ВРТ не зависела от клиничко-анамнестических данных, параметров оо- и раннего эмбриогенеза, основных показателей спермограммы партнера и не отличалась в группах пациентов с половыми контактами и без них. В

работе проведен анализ частоты наступления беременности в цикле ВРТ с половыми контактами и без них от содержания цитокинов в семенной плазме партнера. Выявлено, что половые контакты до начала цикла ВРТ влияют на состояние клеточного звена иммунитета пациенток в день трансвагинальной пункции фолликулов. Определен пороговый уровень содержания регуляторных Т клеток в периферической крови пациенток для прогноза успешности имплантации в программе ВРТ. Выявлено, что противовоспалительный цитокин IL-10 является ключевым фактором семенной плазмы, уровень которого ассоциирован с разнонаправленным действием на наступление беременности при наличии и отсутствии половых контактов в программах ВРТ.

Практическая значимость

В результате исследования показана целесообразность включения в схему предварительного обследования супружеских пар на этапе подготовки и в ходе проведения программы ВРТ параметров цитокинового профиля: содержание IL-10 в семенной плазме; уровень регуляторных Т клеток в периферической крови пациентки в день трансвагинальной пункции. На основании чего обоснован выбор персонализированного подхода к назначению режима половых контактов при проведении программы ВРТ.

Разработан алгоритм персонализированной подготовки и проведения программы ВРТ у супружеских пар с учетом цитокинового профиля семенной плазмы партнера, уровня регуляторных Т клеток в крови пациентки и режима половых контактов в цикле овариальной стимуляции.

Практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 4 в научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 1 статья в зарубежном журнале «Reproductive Sciences».

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному типу. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 21 таблицей и 22 рисунками.

Введение содержит информацию об актуальности темы, научной новизне, практической значимости проведенного исследования. Представлены положения, выносимые на защиту, данные о личном вкладе автора, о внедрении результатов работы и ее апробации. Обоснована цель исследования и поставленные для ее решения задачи.

Первая глава посвящена обзору литературы относительно современного состояния проблемы, представлены точки зрения разных авторов, отражающие неоднозначность подходов к решению данного вопроса. Использовано 212 литературных источников, из которых 9 работ на русском языке и 203 - на английском.

В главе «материал и методы исследования» традиционно представлена программа, методика и объем исследования. Работа выполнена с применением современных методов: клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных, статистических. В главе подробно представлен дизайн исследования, критерии включения/исключения, описывается план обследования пациентов и процесс формирования групп. Представлена подробная информация по примененным лабораторным методам и описаны специальные методы исследования.

В главе «результаты собственных исследований» проведен подробный анализ клинико-anamnestических характеристик исследуемых групп с оценкой возраста пациентов, описанием характера менструальной и репродуктивной функции,

показателей спермограммы. Отражены результаты лабораторно-инструментального обследования, проведен сравнительный анализ параметров гормонального статуса женщин, фолликуло-, оо-, раннего эмбриогенеза и исходов программ ВРТ с целью выявления возможных конфаундеров. В ходе сравнения групп не было выявлено статистически достоверных различий, что говорит об однородности групп. Показана ассоциация частоты наступления беременности с уровнем цитокинов и половых контактов. Определен пороговый уровень регуляторных Т клеток в периферической крови. Предложен алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у супружеских пар с учетом цитокинового профиля СП партнера, уровня регуляторных Т клеток в крови пациенток и режима половых контактов в цикле овариальной стимуляции. Анализ результатов исследования проведен согласно современным адекватным статическим методам обработки данных. Были проведены ROC- и CART-анализы. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты, конкретизировать выводы и рекомендации.

В четвертой главе «обсуждение» проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме. Автору удалось логично и грамотно изложить полученные результаты. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют теме и содержанию диссертации, могут быть использованы в клинической практике.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет, есть вопросы:

- 1) Возникает вопрос относительно роли IL-18, так как ранее в работах по семенной плазме было показано, что его повышенная концентрация приводит к снижению вероятности наступления беременности. Как Вы объясните это противоречие?
- 2) Почему особого внимания заслужил именно на IL-10?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что 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.

Диссертационная работа Донцовой Татьяны Владимировны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением 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, профессор,
научный руководитель по акушерству и гинекологии
ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН»
117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1
Тел. +7 (495) 104-85-97
e-mail:ckb@ckbran.ru

К.Г. Серебренникова

Серебренникова Клара Георгиевна

Подпись д.м.н., профессора Серебренниковой К.Г. «заверяю»:

Главный врач
ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН»
доктор медицинских наук, профессор

А.Э. Никитин
Никитин Алексей Эдуардович

«15» сентября 2020 г

