

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

29.08.2022 № 02-05-8787/22

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

заместитель генерального директора

по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России
академик РАН, профессор Конради А.О.



2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Довгань Алины Анатольевны на тему «Репродуктивное здоровье женщин и вакцинопрофилактика от COVID-19: клинико-иммунологические аспекты», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования обусловлена продолжающейся пандемией COVID-19, поставившей перед системой современного здравоохранения важнейшую задачу по разработке безопасных и эффективных вакцин. Поскольку согласно результатам ряда проведенных исследований, на поверхности клеток репродуктивных органов человека, а именно спермогоний, клеток Лейдига и Сертоли, яичников, матки и плаценты экспрессируется ангиотензин-превращающий фермент 2, являющийся рецептором к вирусу SARS-CoV-2, одним из наиболее острых вопросов стало

возможное негативное влияние вакцин от новой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщин и мужчин.

Вакцины от COVID-19, применяемые в настоящее время, классифицируются на комбинированные векторные вакцины, содержащие рекомбинантные аденовирусные частицы, содержащие ген белка S SARS-CoV-2, мРНК-вакцины, однокомпонентные адъювантные пептидные вакцины и цельные инактивированные вакцины.

Существует ряд работ, проводимых на животных моделях, а также единичные клинические исследования, в которых было продемонстрировано возможное негативное влияние вакцин, содержащих в своем составе адъюванты, на репродуктивную функцию путем запуска каскада аутоиммунных реакций.

С развитием пандемии COVID-19 и появлением вакцин против новой коронавирусной инфекции началось активное изучение возможного влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин и женщин. Однако на сегодняшний день количество таких исследований ограничено. Также не проводилось исследований, оценивающих влияние отечественных вакцин на репродуктивное здоровье женщин.

В связи с вышеперечисленным, диссертационная работа Довгань Алины Анатольевны, посвященная изучению влияния комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье женщин на основании оценки овариальной и менструальной функции, аутоиммунного ответа и иммунного статуса является актуальным и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе было проведено проспективное исследование, включившее 220 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с целью проведения вакцинации от COVID-19. Вакцинация осуществлялась отечественной комбинированной векторной вакциной для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. У всех женщин до и через 3 месяца после вакцинации проводилась оценка параметров овариального резерва и менструальной функции. Проводилось исследование уровней широкой панели аутоиммунных антител (антифосфолипидных, антинуклеарных антител, антител к антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам). Были изучены особенности изменения иммунного статуса в ответ на вакцинацию против COVID-19.

В диссертационной работе впервые было показано, что вакцинация комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции не влияла на параметры овариального резерва и менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста. Также вакцинация не оказывала негативного эффекта на исходы программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток, обратившихся для лечения бесплодия после вакцинации.

После вакцинации у женщин отмечалось как повышение, так и снижение уровня изучаемых аутоиммунных антител, однако у большей части женщин их содержание не выходило за пределы референсных диапазонов. При оценке корреляционных связей между изменениями уровня гормонов, отражающих овариальный резерв, и уровня аутоиммунных антител впервые было показано, что аутоиммунитет не коррелировал с показателями овариального резерва. Также было выявлено, что специфический противовирусный ответ на вакцинацию не имел корреляций с аутоиммунным ответом.

Научная новизна работы нашла отражение в основных положениях диссертации, выносимых на защиту.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Довгань Алины Анатольевны выполнена на достаточном клиническом материале и высоком научно-методическом уровне. Содержание работы соответствует цели и поставленным задачам исследования.

Полученные результаты и сделанные автором выводы не вызывают сомнений, их достоверность подтверждена с использованием современных статистических методов. Для сравнения связанных бинарных данных в одной группе пациентов до и после вакцинации использовался критерий Мак-Немара. Распределение количественных данных в группах оценивался с помощью теста Колмогорова-Смирнова и графического анализа данных. При распределении данных, не соответствующем нормальному, определялись медианы с интерквартильным размахом ($Me(Q25-Q75)$), применялись методы и показатели непараметрической статистики, критерий знаков (Sign тест) для сравнения связанных данных в связанных совокупностях, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты диссертационной работы иллюстрированы достаточным количеством рисунков, таблиц и приложений, что облегчает восприятие и понимание материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Помимо теоретического интереса, диссертационная работа Довгань Алины Анатольевны имеет важное практическое значение. Согласно результатам исследования, всем пациенткам, планирующим беременность, рекомендована вакцинация от COVID-19, ввиду отсутствия негативного

влияния на параметры овариального резерва, менструальную функцию и исходы программ экстракорпорального оплодотворения.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм вакцинации против COVID-19 пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность. Определена группа пациенток, кому необходимо дополнительное обследование перед планированием беременности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования, проведенного Довгань Алиной Анатольевной, имеют важное значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит обосновать безопасность вакцинопрофилактики комбинированной векторной вакциной от COVID-19 в отношении репродуктивной функции женщин.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, внедрены в работу научно-поликлинического отделения и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Теоретические положения и выводы, изложенные в диссертации, целесообразно использовать в разработке образовательных программ для ординаторов, аспирантов и врачей акушеров-гинекологов.

Результаты исследования могут применяться врачами-акушерами-гинекологами женских консультаций, центров репродукции и планирования семьи, а также врачами медицинских организаций, в которых проводится вакцинация взрослого населения.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК.

Основные положения диссертационной работы доложены на 80-й Региональной образовательной школе РОАГ (Якутск, 28.03.2022), на XXVIII Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 07.04.2022) и на 83-й Региональной образовательной школе РОАГ (Сочи, 29.04.2022).

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Довгань Алины Анатольевны на тему: «Репродуктивное здоровье женщин и вакцинопрофилактика от COVID-19: клинико-иммунологические аспекты», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Долгушиной Наталии Витальевны и доктора медицинских наук Менжинской Ирины Владимировны, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная задача: изучение влияния комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье женщин на основании оценки овариальной и менструальной функции, аутоиммунного ответа и иммунного статуса.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость, достоверность и объективность полученных автором результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Довгань А.А. 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. –
Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы
Довгань Алины Анатольевны на тему «Репродуктивное здоровье женщин и
вакцинопрофилактика от COVID-19: клинико-иммунологические аспекты»
обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии с
клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А.
Алмазова» Минздрава России 24 августа 2022 г. (протокол №1/22-23).

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2.
Тел.: +7 (812) 702-37-14
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна

« 24 » августа _____ 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Зазерской И.Е. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук



Недолов Александр Олегович