ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Белокриницкой Татьяны Евгеньевны на диссертацию Ермаковой Дарьи Михайловны на тему «Реализация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы. С 11 марта 2020 года, когда ВОЗ сделала официальное заявление миру о начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и по настоящее время сохраняется угроза распространения данного инфекционного заболевания. За три года пандемии получены и обобщены обширные научные данные о патогенезе полиорганных поражений, возникающих у пациентов с COVID-19. Доказано наличие постковидного синдрома (long-covid), проявления которого чрезвычайно разнообразны и затрагивают практически все органы и системы человеческого организма. Известно, что ключевым механизмом инфицирования клеток человека вирусом SARS-CoV-2 является взаимодействие его спайкового белка (S) с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на поверхности клеток (Zhou P. et al., 2020; Lu R., et al., 2020) при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) (Matsuyama S. et al., 2020; Zang R. et al., 2020) или с мембранным белком басигином (Henarejos-Castillo I. et al., 2020). Женская репродуктивная система признана потенциальной мишенью для воздействия SARS-CoV-2, поскольку во многих её органах и тканях (матке, влагалище, ткани яичников, ооцитах, плаценте) обнаружен высокий уровень экспрессии генов рецепторов, реализующих эффекты возбудителя COVID-19 (Hikmet F. et al., 2020; Jing Y. et al., 2020; Bechmann N. et al., 2022).

Проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) требует тщательной предварительной оценки состояния репродуктивной системы женщины и её соматического здоровья. В этом аспекте малоизученными вопросами репродуктивной медицины являются влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на результы применения ВРТ для лечения инфертильности и их зависимость от времени, прошедшего с момента заболевания COVID-19 (Youngster M. et al., 2022).

Данные задачи и легли в основу диссертационного исследования Ермаковой Дарьи Михайловны, определившей целью своей работы изучить влияние перенесенного COVID-19 разной степени тяжести на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста.

Исходя из изложенного, заключаем, что тема, избранная Д.М. Ермаковой для диссертационной работы, посвящена актуальной медико-

социальной проблеме, имеет важное значение для акушерства и репродуктивной медицины и представляется нам очень своевременной и значимой в теоретическом и практическом аспектах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором глубоко изучено современное состояние проблемы на основе тщательного анализа большого количества источников современнейшей научной литературы (40 работ отечественных и 370 – зарубежных авторов в основном за последние три года).

Обоснованность и **достоверность научных положений, выводов и рекомендаций,** сформулированных в диссертации Д.М. Ермаковой, не вызывает сомнений и обусловлена:

– *во-первых,* грамотно спланированным дизайном исследования и группировкой пациенток в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе и степени тяжести заболевания. В первую группу вошли женщины, не болевшие ранее COVID-19 (n=105). Вторую группу составили пациентки, перенесшие COVID-19 (n=135) менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ. Для достижения задач исследования в этой группе были выделены две подгруппы: 2а - женщины, перенесшие COVID-19 в легкой форме (n=85), и 2б - пациентки, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме (n=50);

– *во-вторых,* корректными критериями отбора и достаточным количеством объектов, включенных в исследование – 240 пациенток, проходивших лечение с помощью программ ВРТ в период пандемии COVID-19 с 2020 г по 2021 г;

– *в-третьих*, избранные диссертантом клинические и лабораторные методы исследования современны, стандартизованы, выполнены в специализированных и лицензированных медицинских организациях; алгоритмы обследования и лечения соответствуют федеральным клиническим рекомендациям акушеров-гинекологов и репродуктологов, что в целом позволяет реализовать поставленные автором задачи исследования на высоком методическом и лечебно-диагностическом уровне;

– *в-четвертых,* автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков современные методы статистического анализа, выполненные с помощью пакета лицензированной статистической программы «Statistica V10» (StatSoft Inc., США).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Научная новизна не вызывает сомнений. Ключевые положения, сформулированные автором на основе результатов исследования, актуальны и чрезвычайно важны для прогнозирования и улучшения результативности ВРТ

в условиях сохраняющейся угрозы распространения COVID-19 и наличия в популяции большого числа пациенток, переболевших данным заболеванием и имеющих репродуктивные планы. Приоритетными являются сведения о повышенном риске повреждения овариального резерва у женщин, позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), которые перенесли COVID-19 в более тяжёлой форме.

Диссертант впервые определил влияние тяжести заболевания и фактора времени, прошедшего от заболевания COVID-19, на исходы ВРТ и показал, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная даже в среднетяжёлой форме менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ, может оказывать негативное влияние на число и качество полученных эмбрионов и репродуктивные исходы, существенно увеличивая риск самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 12 недель (в 4,8 раза).

Новыми являются полученные автором данные о значительном вкладе аутоиммунных механизмов в формирование нарушений оогенеза, эмбриогенеза и осложнений беременности после перенесенного матерью COVID-19.

Помимо теоретической новизны и интереса диссертационная работа Ермаковой Дарьи Михайловны имеет несомненную практическую ценность, поскольку автор предлагает пути преодоления репродуктивных проблем и минимизации рисков неудач при ВРТ после COVID-19 у женщин репродуктивного возраста (сохранение генетического материала путём банкирования ооцитов или эмбрионов в ситуации отложенного материнства; планирование беременности с учётом степени тяжести и давности перенесённого COVID-19 и др.). Автором разработаны соответствующие практические рекомендации и алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность и имеющих в анамнезе COVID-19. А результаты исследования внедрены в работу научно-поликлинического отделения, отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Внедрение полученных результатов и практических рекомендаций в работу профильных медицинских организаций и образовательный процесс может быть продолжено в других субъектах РФ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Ермаковой Дарьи Михайловны построена по классическому принципу в соответствии с действующими требованиями и включает введение, обзор литературы, главу результатов собственных

исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения.

Текст изложен на 186 страницах машинописного текста, написан грамотным русским языком и научным стилем, легко и с большим интересом читается. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 7 рисунками, которые существенно облегчают восприятие большого фактического материала. Список литературы составлен согласно действующим требованиям и включает 410 источников, из них 40 на русском и 370 на иностранных языках.

В разделе «Введение» автор достаточно убедительно обосновал актуальность избранной темы, её приоритетность, охраноспособность и медико-социальную значимость.

Цель работы отражает основное направление предпринятого исследования. Шесть задач конкретны, последовательны и логически вытекают из поставленной цели.

«Положения, выносимые на защиту», полностью отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

Обзор литературы достаточно объемный (42 страницы текста) содержит сведения по всем аспектам изучаемой проблемы, чрезвычайно интересен по содержанию и полезен в информационном плане, написан академическим стилем и правильным русским языком. Детально анализируя современное состояние вопроса в свете поставленной цели и задач исследования, автор создал убедительную предпосылку для собственного исследования, которую лаконично обосновал в конце данной главы.

Вопрос: Имеются ли сведения иностранной литературы об оптимальных интервалах вступления в программы ВРТ после COVID-19 у матери в зависимости от количества, вида и специфичности аутоантител?

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, детальную характеристику применяемых методов исследования, критерии включения/невключения пациенток. Избранный автором дизайн позволяет полностью реализовать задачи и достичь поставленной цели. Использованные диссертантом методы исследования многочисленны, стандартизованы, современны и адекватны поставленным цели и задачам. Для обработки результатов исследования автором применены разнообразные методы статистического анализа. Использование для статистической обработки данных современных сертифицированных прикладных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными.

В главе 3 «Результаты исследования» дана детальная оценка клинико-анамнестическим факторам риска заболевания COVID-19 у пациенток

программ ВРТ, включенных в исследование. Проанализированы клинические проявления COVID-19 у пациенток, вошедших в программы ВРТ. Проведена тщательная оценка изменений овариального резерва и менструальной функции под влиянием COVID-19, а также изучены исходы программ ВРТ и определены факторы, их определившие. Огромный фактический материал представлен в разделах, касающихся изучения уровней антифосфолипидных и других аутоиммунных антител у пациенток программ ВРТ. Несомненным достоинством автора является глубокий сопоставительный анализ клинико-лабораторных данных и исходов программ ВРТ в заявленных группах пациенток.

Заслуживает интереса разработанная диссертантом математическая модель прогнозирования вероятности развития заболевания COVID-19, где в качестве значимых факторов риска выступили ИМТ>25 кг/м2, прием алкоголя чаще, чем раз в неделю, наличие аллергических заболеваний и заболеваний ЛОР-органов.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов» диссертант обобщил фактические данные, полученные по каждому из направлений проведенного исследования, и проанализировал их с позиций современных научных представлений.

Вопрос: Каковы, на ваш взгляд, перспективы предупреждения тяжелого аутоиммунного поражения у пациенток с COVID-19, а также длительной персистенции в постковидном периоде большого пула разнообразных аутоантител, участвующих в формировании репродуктивных нарушений?

Выводы в количестве 7 соответствуют задачам и результатам проведенного исследования и свидетельствуют о том, что автор полностью выполнил поставленные задачи и цель исследования.

Практические рекомендации основаны на результатах исследования, полученных автором, и могут быть внедрены в клиническую практику.

Список литературы составлен согласно действующим правилам.

Результаты работы достаточно апробированы и внедрены. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК Минобразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Ермаковой Дарьи Михайловны на тему: «Реализация программ вспомогательных репродуктивных технологий у

пациенток, перенесших COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача современного акушерства и гинекологии – улучшение репродуктивных исходов в программах ВРТ у пациенток, перенесших COVID-19.

По актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ермакова Дарья Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Доктор мед. наук, профессор
(научная специальность
3.1.4. Акушерство и гинекология)
заведующая кафедрой акушерства и гинекологи
педиатрического факультета и факультета
дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава РФ,
заслуженный врач России

Белокриницкая
Татьяна Евгеньевна

672000, г. Чита, ул. Горького, 39-а
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
Тел. +7-914-469-32-25 E-mail: tanbell24@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Белокриницкой Т.Е. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава РФ,
кандидат философских наук, доцент

Волнина
Наталья Николаевна

672000, г. Чита, ул. Горького, 39-а
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
Тел.: +7 (3022)35-43-24 (доб. 118) E-mail: pochta@chitgmu.ru

17 января 2023 года