

## ОТЗЫВ

**официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Краснопольской Ксении Владиславовны по диссертационной работе Митюриной Елены Викторовны на тему: «Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

### Актуальность темы исследования

Достижения в лечении ВИЧ-инфекции привели к снижению смертности и улучшению качества жизни, что позволяет пациентам данной группы планировать беременность, как самостоятельно, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается снижение самостоятельной фертильности, что объясняют высокой частотой встречаемости воспалительных заболеваний половых органов, а также негативным влиянием препаратов группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) на липидный обмен, резистентность к инсулину. Использование ВРТ решило много актуальных проблем пациентов с ВИЧ-инфекцией, включая способ реализации репродуктивной функции и профилактику инфицирования здорового партнера. При этом, рост числа дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые обращаются для проведения ВРТ, как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям, обуславливает необходимость изучения эффективности и безопасности программы ЭКО/ICSI в данной группе пациентов. Много вопросов остаются спорными и нерешенными. Отсутствует единая точка зрения относительно влияния ВИЧ-инфекции и/или антиретровирусной терапии (АРТ) на овариальный резерв, морфологические характеристики ооцитов и параметры эякулята, а также митохондриальный потенциал гамет. Имеются данные о том, что антиретровирусные лекарственные препараты (АРВП), а именно группа НИОТ, оказывают негативное влияние на компетентность ооцитов, снижая их способность к

оплодотворению и дальнейшему развитию эмбриона. Данный механизм рассматривают в качестве основной причины низкой эффективности программы ЭКО при ВИЧ-инфекции у женщины.

Все вышесказанное делает диссертационную работу Митюриной Е.В. актуальной и своевременной, поскольку помогает приблизиться к решению важной проблемы эффективной и безопасной реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

### **Научная новизна результатов исследования**

В диссертационной работе представлены социально-демографические характеристики и пути инфицирования ВИЧ, а также проведен комплексный анализ стадий заболевания, состояния иммунного статуса, длительности АРТ, комбинаций антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, планирующих беременность с использованием методов ВРТ. На основании полученных результатов, выявлены патогенетические механизмы снижения репродуктивного потенциала у пациентов, инфицированных ВИЧ. Кроме этого, получены данные об изменении состояния овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от «стажа» заболевания, продолжительности АРТ и митохондриальной токсичности, используемых антиретровирусных препаратов. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного воздействия коинфекции ВИЧ/ВГС на показатели овариального резерва и параметры спермограммы по сравнению с моноинфекцией ВИЧ. У женщин с ВИЧ-инфекцией была выявлена низкая частота клинической беременности и родов, как в «свежих», так и в криоциклах с собственными ооцитами, что автор объясняет негативным влиянием длительности заболевания ВИЧ и продолжительности АРТ на качество ооцитов. В данном исследовании впервые проведен анализ морфологических характеристик ооцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, и

показана высокая частота встречаемости дисморфизмов, которая зависела от продолжительности АРТ. Помимо этого, выявлено существенное снижение числа копий мтДНК в кумулюсных клетках ооцитов, что автор связывает с кумулятивным эффектом длительного использования АРВП, имеющих митохондриальную токсичность. Получены данные о том, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией, которые не принимают АРВП, все показатели спермограммы находятся в пределах нормативных значений, а в случае повышения вирусной нагрузки и состоянии умеренного иммунодефицита снижается объем эякулята и подвижность сперматозоидов. Вместе с тем, у ВИЧ-инфицированных мужчин, длительно использующих АРТ, увеличивается число патологических форм и повышается индекс фрагментации ДНК сперматозоидов. При этом, было показано, что параметры спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ, не зависят от митохондриальной токсичности используемых препаратов группы НИОТ, а в случаях тяжелой патозооспермии и длительном их применении снижается содержание всего пула мтДНК. Получены данные о безопасности проведения программ ВРТ у пациентов, инфицированных ВИЧ.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Целью данного научного исследования явилось повышение эффективности реализации репродуктивной функции в программах ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией. Для достижения поставленной цели были определены задачи, последовательное решение которых позволило получить соответствующие результаты, сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

На первом этапе работы проведено анкетирование 436 пациентов с ВИЧ-инфекцией, выполнен анализ основного заболевания, оценка гормональных маркеров овариального резерва у женщин и спермограммы у мужчин. Всего

обследовано 830 супружеских пар, из них 318 дискордантных пар с ВИЧ-положительным статусом одного из партнеров, 59 конкордантных (оба партнера ВИЧ-инфицированы) и 453 пары без ВИЧ-инфекции. Далее пары были разделены в зависимости от ВИЧ-статуса партнера, и в 155 дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины, 163 с ВИЧ у мужчины и в 59 конкордантных парах проведено 508 «свежих» и 367 криоциклов, в контроле 706 и 416 циклов соответственно. Помимо общепринятых эмбриологических показателей была выполнена оценка морфологических характеристик ооцитов, а также анализ копийности мтДНК в клетках кумулюса и в сперматозоидах.

Научная и клиническая значимость полученных результатов основана на анализе большого клинического материала, лабораторных данных и современных диагностических тестов, а проведенный статистический анализ полученных данных позволил выявить ряд закономерностей, отраженных в выводах, рекомендациях и научных положениях, которые соответствуют поставленной цели, задачам и результатам исследования, их доказательная база не вызывает сомнений.

Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях/конгрессах в виде тезисов, устных и/или постерных докладов. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 15 статей в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Диссертационная работа Митюриной Е.В. является фундаментальным исследованием, результаты которого имеют не только научную значимость, но и важны для практического использования при определении тактики реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

Автор показала, что при выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста следует стремиться к своевременному назначению АРТ и раннему планированию беременности. Диссертантом были предложены конкретные рекомендации для практического применения; доказана значимость ранней диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста и целесообразность своевременного назначения АРВП, имеющих минимальную митохондриальную токсичность; обоснована ранняя оценка фертильности, скрининг АМГ и оценка показателей спермограммы при выявлении ВИЧ-инфекции у пациентов репродуктивного возраста, планирующих рождение детей; у женщин, инфицированных ВИЧ, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка овариального резерва и при наличии неопределяемой вирусной нагрузки после назначения АРТ – проведение программы ЭКО, и криоконсервация ооцитов/эмбрионов; у женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией обоснована оценка овариального резерва, и раннее проведение программы ЭКО; обосновано использование ооцитов донора при повторных неэффективных программах ЭКО у женщин с длительным «стажем» ВИЧ-инфекции и/или продолжительной АРТ; в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у мужчины, которые откладывают рождение детей, обоснована оценка спермограммы, а при наличии изменений – криоконсервация спермы; доказана безопасность программ ВРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией; разработаны практические рекомендации по реализации репродуктивной функции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом.

### **Оценка содержания работы и ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 244 страницах компьютерного текста, содержит все требуемые разделы, изложена грамотным литературным языком, иллюстрирована наглядным материалом – 44 таблицами и 28 рисунками. Автор проанализировал 266 научных работ по изучаемой теме, в том числе 28 на русском и 238 источников на английском языках.

Обзор литературы дает полное теоретическое представление об изучаемой проблеме. Приведены современные научные данные о влиянии ВИЧ и АРТ на состояние репродуктивного здоровья пациентов данной группы. Изложены механизмы митохондриальной токсичности лекарственных препаратов, используемых в схемах АРТ. Кроме этого, дается представление методах достижения беременности в зависимости от ВИЧ-статуса полового партнера, особенностях проведения программ ВРТ у пациентов, инфицированных ВИЧ.

В главе «Материал и методы» подробно изложены дизайн исследования, используемые в работе методы исследования, выделены изучаемые группы пациентов на каждом этапе выполнения диссертации, приведены критерии отбора пациентов. Описаны методы статистической обработки данных и условия их применения.

Наибольший интерес представляет глава «Результаты собственных исследований», которая имеет несколько разделов, выделенных в соответствии с задачами исследования. Как было сказано выше, автор проанализировал клинико-anamнестические характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией, данные анкетирования, результаты гормонального исследования и спермограмм, протоколы овариальной стимуляции, эмбриологические показатели и исходы программ ВРТ, благодаря чему была сформулирована концепция ранней оценки фертильности и своевременной реализации репродуктивной функции в изучаемой группе больных. Выполнена глубокий анализ заболевания ВИЧ, «стаж» инфицирования, длительность приема АРТ, группы используемых препаратов, состояние иммунной системы. Важным в данной работе является проведенная оценка морфологических характеристик ооцитов и анализ копийности мтДНК кумулюсных клеток и сперматозоидов у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ. Полученные данные позволили показать, что длительное использование АРВП оказывает негативное влияние на качество гамет. Было

продемонстрировано, что программы ВРТ являются безопасным методом достижения беременности у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

Глава «Обсуждение» содержит анализ собственных полученных данных и сопоставление с результатами современных научных достижений в данной области репродуктивной медицины.

Выводы и практические рекомендации четкие, последовательно вытекают из основного материала, отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам. Список литературы представлен в соответствии с требованиями. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

### **Заключение**

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны на тему «Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложена концепция эффективной и безопасной реализации репродуктивной функции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

По объему проведенного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Митюриной Елены Викторовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 75), предъявляемых к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее

автор Митюринна Елена Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент**

Руководитель отделения репродуктологии  
Государственного бюджетного учреждения  
Здравоохранения Московской области  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии  
им. академика В.И. Краснопольского»,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Краснопольская Ксения Владиславовна

101000, г. Москва,  
ул. Покровка, д. 22А  
Тел.: +7 (495)011-00-42  
<http://www.moniiag.ru>

Подпись члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора  
Краснопольской К.В. заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ «МОНИИАГ»  
доктор медицинских наук



*18 марта 2024г*  
Никольская Ирина Георгиевна