

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртчичевича на диссертационную работу Селимовой Фатимы Насрединовны на тему «Особенности реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Общее число ВИЧ-инфицированных, как женщин, так и мужчин, неуклонно растет во всем мире. Разработка и внедрение в практику антиретровирусной терапии (АРВТ) позволило рассмотреть ВИЧ - инфекцию не как фатальную патологию, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание, что привело к повышению качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и позволило им рассмотреть возможность реализации репродуктивной функции.

В литературе обсуждается снижение фертильности ВИЧ - инфицированных мужчин и женщин, использующих АРВТ, однако патофизиология снижения фертильности у пациентов данной группы не изучена. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ-серопозитивных супружеских пар, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных по ВИЧ парах. Однако исследования по изучению особенностей проведения овариальной стимуляции, способа оплодотворения (ЭКО, ICSI), а также эффективности циклов ВРТ в данной группе больных немногочисленны и противоречивы. Большинство исследований свидетельствуют о снижении эффективности программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией (14,3%-26,3% у ВИЧ-положительных женщин; 22 % - 33 % у ВИЧ-положительных мужчин), что связывают с развитием митохондриальной дисфункции, возникающей в

результате негативного влияния АРВТ на качество ооцитов и сперматозоидов. Однако, на сегодняшний день нет однозначных данных о содержании митохондриальной ДНК (мтДНК) в кумулюсных клетках ооцитов и сперматозоидах ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ.

Таким образом, диссертационная работа Селимовой Фатимы Насрединовны, посвященная изучению реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, представляется актуальной. Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

Научная новизна

На основании проведенного исследования были получены данные о снижении фертильности ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин в зависимости от длительности приема АРВТ.

Выявлена низкая частота наступления беременности в программах ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией, что связано с негативным влиянием длительности заболевания и продолжительности АРВТ на качество ооцитов.

Автором впервые проведена оценка копийности мтДНК в клетках кумулюса женщин и сперматозоидах мужчин с ВИЧ-инфекцией. Выявлено значительное снижение числа копий мтДНК в клетках кумулюса у женщин с ВИЧ-инфекцией, что обусловлено митохондриальной дисфункцией ооцитов при длительном использовании АРВТ. В группе мужчин с тяжелой патологией спермы и ВИЧ-инфекцией, длительно использующих АРВТ, снижается число копий мтДНК, лишенной делеций, и тотальной мтДНК.

Практическая значимость

ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста обоснована безотлагательная оценка параметров овариального резерва, и при

достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРВТ, показано проведение ВРТ, либо криоконсервация ооцитов/эмбрионов.

У ВИЧ-инфицированных мужчин с тяжелой патологией спермы и высоким индексом фрагментации ДНК сперматозоидов доказана целесообразность проведения программы ЭКО/ICSI с предварительной физиологической селекцией сперматозоидов (PICSI).

На основании проведенного исследования разработан персонализированный алгоритм подготовки и проведения ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, материалы исследования представлены на международных конгрессах.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику здравоохранения, списка литературы. Материал диссертации изложен на 147 страницах. Рисунки и таблицы информативны. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой лаконично вытекает цель работы. Задачи исследования отражают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы

четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, касающихся вопроса реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

Во второй главе детально описаны использованные в работе методы исследования, включающие общеклинические, клиничко-лабораторные, инструментальные, статистические исследования. Материал исследования достаточен. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде положений, выносимых на защиту.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований: анализу клиничко-анамнестических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, «стажа» заболевания и длительности АРВТ, путей инфицирования, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, описанием репродуктивного анамнеза супружеских пар с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы. Затем был проведен анализ основных параметров овариальной стимуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы. Было выявлено, что у женщин с ВИЧ-инфекцией снижаются параметры овариального резерва при длительном использовании АРВТ, а существенное снижение уровня АМГ отмечается при продолжительности АРВТ более 1 года и достигает минимального уровня при длительности АРВТ более 5 лет. Оценка параметров эякулята показала, что продолжительная АРВТ усиливает негативное влияние ВИЧ-инфекции на параметры спермы и приводит к увеличению числа патологических форм сперматозоидов и индекса фрагментации ДНК - сперматозоидов. Сравнительный анализ эмбриологического этапа, исходов стимулированных циклов и криоциклов в группах супружеских пар с ВИЧ-инфекцией выявил низкую эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией, что

связано с гонадотоксичными эффектами АВРТ и зависит от ее продолжительности. У супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины частота наступления беременности сопоставима с контрольной группой, что обусловлена небольшим «стажем» ВИЧ-инфекции и непродолжительной АВРТ.

На следующем этапе автор проанализировал копийность мтДНК в клетках кумулюса женщин и сперматозоидах мужчин с ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что максимальное истощение мтДНК в клетках кумулюса ВИЧ-положительных женщин отмечено при использовании АВРТ от 1 года до 5 лет приема препаратов. У мужчин с ВИЧ-инфекцией снижение мтДНК было выявлено только в группе пациентов с тяжелой патозооспермией и более длительной АВРТ.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ полученных автором результатов с данными зарубежных исследований.

В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет. В ходе ознакомления с работой возник следующий вопрос:

Имеются ли данные о том, какой из компонентов антиретровирусной терапии обладает наибольшим негативным влиянием на число копий митохондриальных ДНК клеток кумулюса и сперматозоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Селимовой Фатимы Насрединовны на тему «Особенности реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с ВИЧ-

инфекцией», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – разработки персонализированного проведения программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Селимовой Фатимы Насрединовны 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 от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом репродуктологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3,
8 (812) 325-32-20
e-mail: iagmail@ott.ru

Александр Мкртичевич

«21» апреля 2020 г.

Подпись д.м.н., профессора Геззяна А.М. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук

Капустин Роман Викторович