

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Краснопольской Ксении Владиславовны 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**

Диссертационная работа Селимовой Фатимы Насрединовны посвящена изучению реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время влияние ВИЧ-инфекции и/или антиретровирусной терапии (АРВТ) на фертильность, качество гамет и эффективность программ ВРТ в данной группе пациентов недостаточно изучено. Отсутствуют однозначные данные о воздействии ВИЧ-инфекции на овариальный резерв женщин и параметры эякулята ВИЧ-положительных мужчин. Использование ВРТ является одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ - серопозитивных 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 у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией немногочисленны и противоречивы.

Таким образом, данная диссертационная работа актуальна. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

### **Научная новизна**

По результатам полученных данных выявлено снижение овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией и изменении параметров эякулята у



мужчин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от длительности заболевания и продолжительности АРВТ. Низкая частота наступления беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией выявлена, как в «свежих» циклах, так и криоциклах, что связано с негативным влиянием длительности заболевания и продолжительности АРВТ на качество ооцитов.

При длительном использовании АРВТ значительно снижается число копий мтДНК в клетках кумулюса женщин с ВИЧ-инфекцией, что, в свою очередь, обусловлено митохондриальной дисфункцией ооцитов.

Обнаружено, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией, длительно принимающих АРВТ, повышено число патологических форм сперматозоидов и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, в то время как концентрация сперматозоидов обратно зависит от «стажа» ВИЧ-инфекции, а число их неподвижных форм имеет прямую зависимость с длительностью заболевания.

Изучена взаимосвязь между длительностью приема АРВТ у ВИЧ-инфицированных мужчин с тяжелой патологией спермы и снижением числа копий мтДНК, лишенной делеций, и тотальной мтДНК в сперматозоидах.

Продемонстрировано, что использование методики физиологической селекции сперматозоидов (PICS1) у мужчин с ВИЧ-инфекцией позволяет достичь эффективности программ ВРТ, сопоставимой с серонегативными по ВИЧ пациентами.

### **Практическая значимость**

Обоснована оценка параметров овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, не планирующих реализацию репродуктивной функции в ближайшее время, и при достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРВТ, показана криоконсервация ооцитов/эмбрионов. У ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием и/или планирующих беременность после оценки параметров



овариального резерва, и при достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРВТ, целесообразно не откладывать проведение ВРТ.

В программах ВРТ у ВИЧ-инфицированных мужчин с тяжелой патологией спермы и высоким индексом фрагментации ДНК сперматозоидов доказана целесообразность проведения предварительной физиологической селекцией сперматозоидов (PICSИ).

У ВИЧ-инфицированных женщин и мужчин репродуктивного возраста в схемах АРВТ целесообразно использование препаратов АРВТ с известной минимальной митохондриальной токсичностью.

В ходе настоящего исследования разработаны практические рекомендации по обследованию, подготовке и проведению программы ЭКО 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.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком, иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко



изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора. Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно реализации репродуктивной функции у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией. Использовано 186 литературных источников, из которых 15 работ отечественных и 171 - зарубежных авторов. Во второй главе представлен план и объем обследования, описаны общие и специальные методы исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических и статистических методов исследования. В третьей главе проведен подробный анализ клинико-anamnestических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, анамnestических данных по длительности ВИЧ-инфекции и приему АРВТ, иммунному статусу пациентов основной группы, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, описанием репродуктивного анамнеза женщин и мужчин из супружеских пар с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы. Были проанализированы параметры спермограммы ВИЧ-положительных мужчин и выявлено, что продолжительная АРВТ усиливает негативное влияние ВИЧ-инфекции, приводя к увеличению числа патологических форм сперматозоидов и индекса фрагментации ДНК-сперматозоидов. Представлен сравнительный анализ основных параметров овариальной стимуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией, который показал, что у пациенток с ВИЧ-инфекцией отмечено снижение параметров овариального резерва при использовании длительной АРВТ. Уровень АМГ существенно снижается при продолжительности АРВТ более 1 года, достигая критического уровня при продолжительности АРВТ более 5 лет. Так же был проведен сравнительный анализ эмбриологического этапа, исходов стимулированных циклов и криоциклов в группах супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у женщин и мужчин и контрольной группе. Была выявлена низкая эффективность



программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией, которая обусловлена гонадотоксичными эффектами АВРТ и зависит от ее продолжительности. Эффективность программ ВРТ у мужчин с ВИЧ-инфекцией сопоставима с серонегативными по ВИЧ пациентами и обусловлена небольшим «стажем» ВИЧ-инфекции и непродолжительной АВРТ. Анализ копийности мтДНК в клетках кумулюса женщин с ВИЧ-инфекцией показал, что максимальное истощение мтДНК отмечено при использовании АВРТ от 1 года до 5 лет приема препаратов. Гонадотоксичный эффект на содержание мтДНК в сперматозоидах отмечен у пациентов с тяжелой патозооспермией и более длительной АВРТ.

На основании полученных данных разработан алгоритм подготовки и проведения ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией. Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. 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.

## **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, член - корреспондент РАН, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

101000, г. Москва,  
Ул. Покровка, д. 22а,  
8 (985) 998-74-12  
e-mail: moniag.ru

Краснопольская К.В.

«28» 04 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук Краснопольской К.В. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,  
доктор медицинских наук

Никольская  
Ирина Георгиевна

«28» 04 2020 г.