

Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Кривонос Мариной Ивановной на тему: «Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Решением объединенного диссертационного совета Д 999.120.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.09.2020г., протокол №12, Кривонос Марине Ивановне присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Присутствовало 14 членов диссертационного совета, все по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология (из 20 человек, входящих в состав совета).

№ п/п	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Ученая степень, шифр специальности в совете
1	Беженарь Виталий Федорович (председатель)	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
2	Ульрих Елена Александровна (зам.председателя)	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
3	Молчанов Олег Леонидович (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, доцент	14.01.01 – акушерство и гинекология
4	Аракелян Бюзанд Вазгенович	доктор медицинских наук, доцент	14.01.01 – акушерство и гинекология
5	Берлев Игорь Викторович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
6	Гайдуков Сергей Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
7	Дубровина Светлана Олеговна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
8	Зайнулина Марина Сабировна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
9	Калугина Алла Станиславовна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
10	Линде Виктор Анатольевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
11	Павлова Наталия Григорьевна	доктор медицинских наук,	14.01.01 – акушерство и гинекология
12	Плеханов Андрей Николаевич	доктор медицинских наук,	14.01.01 – акушерство и гинекология
13	Рухляда Николай Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология
14	Самарина Анна Валентиновна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.01 – акушерство и гинекология

Результаты голосования: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 999.120.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09 сентября 2020 г. №12

О присуждении Кривонос Марине Ивановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология принята к защите 15.01.2020, протокол № 1 объединенным диссертационным советом Д 999.120.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ №17/нк от 24.01.2017 г).

Соискатель Кривонос Марина Ивановна, 1987 года рождения.

В 2010 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПСПбГМУ им. ак. И.П.Павлова), лечебный факультет, специальность «лечебное дело».

С 2012 по 2018 год обучалась в очной аспирантуре в ФГБНУ «Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта». За время обучения в аспирантуре дважды находилась в академическом отпуске в связи с рождением детей. С января 2020 года работает в должности врача акушера – гинеколога отделения гематологии и трансфузиологии городского акушерского гематологического центра в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева».

Диссертация выполнена в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта».

Научные руководители:

Зайнулина Марина Сабировна - доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»;

Сельков Сергей Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта".

Официальные оппоненты:

Макацария Александр Давидович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Калинина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В.Леонова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова».

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. в своем положительном заключении, подписанном Котив Б.Н. – доктором медицинских наук, профессором, заместителем начальника Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по учебной и научной работе указала, что диссертационная работа Кривонос Марины Ивановны на тему: «Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно–квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи – изучения роли антифосфолипидных антител в развитии неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения и разработке метода их профилактики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова протокол заседания №145 от 4 марта 2020 года.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, из них 5 опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител / М.И. Кривонос, М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина [и др.]

// Журнал Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 11-19.

В статье проведен обзор терапевтических подходов к ведению женщин с наличием антифосфолипидных антител при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а также приведены результаты сравнительного анализа показателей результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител. Получены данные об увеличении доклинических потерь беременности у женщин с наличием антифосфолипидных антител по сравнению с женщинами, в крови которых данные антитела не были обнаружены. Авторами делается вывод о высокой эффективности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексной терапии у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител, что проявлялось значимым увеличением частоты клинической беременности и снижением доклинических потерь беременности. Предложено изучение продления терапии внутривенными иммуноглобулинами при беременности. Вклад автора 4/5 стр.

2. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери. / М.И. Кривонос, М.С. Зайнулина, С.А. Сельков // Журнал акушерства, гинекологии и репродукции. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 114-122.

В статье приведен детальный обзор современных представлений о роли антифосфолипидных аутоантител а развитии неудач имплантации, ранних потерь беременности. Авторами подробно рассмотрены различные патогенетические механизмы влияния антифосфолипидных антител на ангиогенез в эндометрии, развитие эмбрионов, имплантацию и ранние этапы инвазии трофобласта, описана роль иммунной системы в опосредованном влиянии антифосфолипидных антител на репродуктивные исходы. Авторский вклад 4/5 стр.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Гурьевой Веры Маратовны – ведущего научного сотрудника ГБУЗ МО МОНИИАГ, заслуженного деятеля науки московской области, доктора медицинских наук;
2. Николаевой Марии Геннадьевны – профессора кафедры акушерства и ги-

некологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайского государственного университета Минздрава России, доктора медицинских наук;

3. Воробьевой Надежды Александровны – заведующей кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБУ Северного государственного медицинского университета Минздрава России, главного внештатного специалиста-гемостазиолога министерства здравоохранения Архангельской области, профессора, доктора медицинских наук.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается п.22, п.24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

-обнаружено, что наличие антифосфолипидных антител является независимым патогенетическим фактором неблагоприятных исходов программ ЭКО (ЭКО/ИКСИ), связанным с увеличением частоты ранних репродуктивных потерь (биохимических беременностей, прервавшихся до подтверждения по УЗИ);

-выявлены существенные изменения состава иммунокомпетентных клеток у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител, о чем свидетельствовало меньшее содержание у них Т-регуляторных лимфоцитов и большее содержание В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми женщинами;

-изложены особенности динамических изменений показателей системы гемостаза в протоколе ЭКО у женщин с циркуляцией АФА в виде нарастания коагуляционного потенциала (рост концентрации фибриногена), активации внутрисосудистого свертывания (увеличение Д-димеров) и уменьшения активности антикоагулянтной системы (снижение содержания антитромбина-III), что является патогенетическим обоснованием необходимости применения НМГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений;

-разработан алгоритм обследования и ведения женщин с бесплодием и наличием многократных неудачных попыток ЭКО;

-*доказана* клиническая эффективность использования иммуноглобулинов для внутривенного введения у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител в комплексе лечебных мероприятий при проведении протокола экстракорпорального оплодотворения.

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

-*проанализированы* отличия в субпопуляционном составе лимфоцитов у женщин с циркуляцией АФА с показателями здоровых женщин без репродуктивной патологии и *обнаружены* множественные значимые изменения в составе иммунокомпетентных клеток: в содержании Т-регуляторных лимфоцитов, В-лимфоцитов, CD3+ лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+, Т-хелперов CD3+CD4+, НКТ-клеток и НК-клеток;

-применительно к проблематике диссертации результативно *использован* метод сравнительной оценки динамических изменений показателей системы гемостаза в ответ на стимуляцию в протоколе экстракорпорального оплодотворения;

-*раскрыты* различия в качественных показателях развития эмбрионов у женщин с циркуляцией АФА, по сравнению группой женщин без антифосфолипидных аутоантител;

-*изучены* корреляционные взаимосвязи между показателями субпопуляционного состава лимфоцитов и уровнем АФА, а также между антифосфолипидными аутоантителами различных специфичностей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

-полученные в результате исследования теоретические и практические данные *внедрены в работу* в работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта" и городского акушерского гематологического центра на базе СПб ГУЗ "Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева";

-*разработан* алгоритм обследования и ведения женщин с бесплодием и наличием многократных неудачных попыток ЭКО (проведение анализа крови на антитела к кардиолипину, β 2гликопротеину-1, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и волчаночный антикоагулянт, и при выявлении антифосфолипидных антител отнесение в группу риска по

неудачным исходам программ ЭКО с последующей оценкой содержания Т-регуляторных лимфоцитов и наблюдением за состоянием системы гемостаза);

-предложен метод профилактики неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения с использованием иммуноглобулинов для внутривенного введения, позволяющий увеличить частоту клинической беременности у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

-предложенные выводы построены на проверяемых фактах, которые согласуются с описанными ранее и опубликованными данными по рассматриваемому вопросу;

-идея диссертации базируется на анализе существующей практики и обобщении передового научного опыта по рассматриваемой проблеме;

-проведен сравнительный анализ полученных автором данных с результатами, представленными в научной литературе по изучаемой теме;

-использованы современные информативные методики сбора и обработки исходной информации с большим объемом наблюдений (191 пациентка) и большим арсеналом лабораторных методов исследования, сравнительная оценка состава иммунокомпетентных клеток проводилась с показателями достаточного количества женщин без репродуктивной патологии (27 здоровых женщин) и с применением адекватных методов статистической обработки результатов.

Идея научной работы базируется на анализе данных отечественной и зарубежной профильной литературы, а также собственной клинической практики.

Сравнение результатов, полученных автором, и данных по рассматриваемой теме, опубликованных в научной литературе, не выявило противоречий с мировым практическим опытом.

В работе использованы и четко сформулированы задачи исследования, применены современные методы обследования пациентов и методики статистической обработки, полученных цифровых данных, что позволяет считать результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации научно обоснованными.

Личный вклад соискателя Кривонос Марины Ивановны состоит в непосредственном *участии* в выборе направления, разработке дизайна, определении цели и задач исследования. Автором *самостоятельно проведен* аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор *лично принимал участие* в клинических исследованиях и реализации лечебного алгоритма, анализе и ведении историй болезни, анкетировании больных, разработке структуры компьютерной базы данных по основным показателям, необходимым для дальнейшей работы, анализе протоколов исследования, заполнении разработанных для данного исследования анкет и обследований, амбулаторном наблюдении пациенток на протяжении протокола экстракорпорального оплодотворения и беременности и проведении медикаментозной коррекции терапии. На основании полученных соискателем результатов *сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации*. При личном участии автора подготовлены основные публикации по теме исследования, текст диссертации и автореферата.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, четко сформулированными целью и задачами, выдержанной основной идейной линией, обоснованности выводов и практических рекомендаций.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты труда, научной недобросовестности, основанной на заимствованиях, не выявлено.

На заседании 09.09.2020 г. диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Кривонос М.И. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о порядке присуждения ученых степеней», от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2017 №1024, и принял решение присудить Кривонос Марине Ивановне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01– «акушерство и гинекология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.01.01– «Акушерство и гинекология», участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Беженарь Виталий Федорович

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Молчанов Олег Леонидович

09.09.2020 г.