

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН
Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу
Остриной Сабины Ярославовны на тему: «Дифференцированный
подход к овариальной стимуляции пациенток с бесплодием в
программах экстракорпорального оплодотворения», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.**

Актуальность исследования

Бесплодие в супружеских парах продолжает оставаться актуальной проблемой. Частота бесплодия достигает 12% (La Marca A., 2020). В Российской Федерации частота бесплодия составляет 24% (Радзинский В.Е., 2018; Стрижова Т.В. 2022). По данным национального регистра РАРЧ частота наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не превышает 30-40% (https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf). Большая часть программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) проводятся за счет средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), что диктует необходимость тщательно рассчитывать дозы необходимых препаратов для овариальной стимуляции. В настоящее время, развитие репродуктивной медицины направлено на повышение эффективности программ ЭКО при снижении финансовых затрат. В связи с чем, существует необходимость правильного распределения бюджета и проведение расчета количества требуемых доз препаратов на одного пациента в рамках выделенных квот. Это составляет определенные трудности, в связи с тем, что до сих пор не выделены основные группы пациенток программ ЭКО, требующих дифференцированный подход к овариальной стимуляции.

В программе ЭКО необходимо обеспечить адекватный фолликулогенез, получить оптимальное количество зрелых ооцитов и снизить риск развития осложнений. Овариальная стимуляция – важнейшее звено программы ЭКО, результатом которой является овариальный ответ, зависящий от многих факторов, в первую очередь от возраста пациентки, овариального резерва, выбранного протокола ЭКО, используемых препаратов (мочевые или рекомбинантные гонадотропины), а также правильно подобранной их дозы (Рудакова Е.Б., 2019).

По литературным данным существует несколько типов овариального ответа: гиперергический ответ (более 16 ооцитов), оптимальный ответ (10-15 ооцитов), субоптимальный ответ (4-9 ооцитов) и «бедный» ответ (1-3 ооцита) (Бош Э., 2021; Коган И.Ю., 2017; Younis J. S., 2015). Однако, в ряде случаев у некоторых пациентов с бесплодием наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, который характеризуется повышенным или сниженным количеством полученных ооцитов по сравнению с ожидаемым ответом, согласно гормональному профилю пациентов и количеству антральных фолликулов, что в свою очередь приводит к снижению эффективности программ ЭКО.

Этиология и патогенез непрогнозируемого (парадоксального) ответа до конца не изучены. Одним из направлений в исследовании данного ответа являются молекулярно-генетические исследования. Существует связь среди аллелей генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами стимуляции суперовуляции (Conforti A., 2022). Есть данные о возможности применения исследования полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166) (follicle-stimulating hormone receptor)*, однако, эти данные разрозненные, немногочисленные и не систематизированы (Baldini G. M., 2023).

Для овариальной стимуляции в программах ЭКО применяются оригинальные гонадотропины и их биоаналоги. Одним из биоаналогов

рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона является отечественный фоллитропин альфа, который показал свою эффективность и безопасность в программах ЭКО (Камилова Д.П., 2021). В литературе отсутствуют данные о применении данного препарата у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Остриной С.Я. целью и результатом которой явилось разработка дифференцированного подхода к овариальной стимуляции в программах ЭКО представляется актуальной и имеет значимость для решения современных проблем репродуктивной медицины.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность полученных в результате проведенной научной работы результатов определяется четкостью сформулированных цели и задач, адекватным дизайном исследования, достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования и статистической обработки. Цель исследования достигается решением адекватно сформулированных 6 задач. Задачи решались в рамках двухэтапного ретроспективного (920 карт ЭКО) и проспективного (203 пациентки) исследований. На каждом этапе исследования были сформированы соответствующие группы пациенток с четкими критериями включения и невключения. Сформированные группы наблюдения отвечают признакам репрезентативности по объему участников исследования и проведенного обследования пациентов в программах ВРТ. Используемый комплекс клинико-лабораторных методов исследования, методики проведения программ ЭКО соответствуют современным требованиям. Среди методов исследования следует выделить молекулярно-генетический. Статистическая обработка проведена на достаточном уровне.

На 1-ом ретроспективном этапе исследования (выделение основных групп пациенток программ ЭКО) сформированы 3 группы пациенток из 920 человек, которые были стратифицированы по возрасту, эффективности проведенных программ ЭКО и количеству затрачиваемых препаратов: группа 1 – пациентки с бесплодием в возрасте до 35 лет; группа 2 – пациентки с бесплодием в возрасте 36-39 лет; группа 3 – пациентки с бесплодием старше 40 лет. Учитывались клиничко-анамнестические данные пациенток, а также количество проведенных программ ЭКО. Анализ проводили по клиническим и эмбриологическим критериям. Были оценены такие параметры, как возраст пациенток, гормональный профиль (АМГ и ФСГ), овариальный резерв и результаты проведенных программ ЭКО. В ходе данного этапа исследования, была дана характеристика основных возрастных групп пациенток. В возрастных группах пациенток были выделены подгруппы с учетом типа овариального ответа на стимуляцию в соответствии с рекомендациями (Коган И.Ю., 2017): 1 подгруппа – «бедный» ответ, 2 подгруппа – оптимальный ответ, 3 подгруппа – гиперергический ответ. В каждой возрастной группе определялся удельный вес пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию.

На 2-ом проспективном этапе исследования определялась ассоциация полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у пациентов с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в предыдущей программе ЭКО и оценена возможность использования отечественного биоаналога фоллитропина альфа; проспективно сформированы 3 группы из 203 пациенток с бесплодием имеющих в предыдущих программах ЭКО неудачу на фоне парадоксального овариального ответа при прогнозировании нормального овариального ответа. Разработан алгоритм дифференцированного ведения пациенток в программах ЭКО, который позволяет проводить овариальную

стимуляцию с учетом риска и типа непрогнозируемого (парадоксального) ответа с использованием отечественного биоаналога фоллитропина альфа и проведена сравнительная оценка. Представлена усовершенствованная методика расчета требуемого количества гонадотропинов у пациентов основных групп программ ЭКО.

Все выше сказанное не позволяет сомневаться в достоверности полученных автором результатов. Выводы и положения полностью вытекают из полученных результатов, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

В ходе проведенного исследования были выделены основные группы пациентов программ ЭКО на основании клиничко-анамнестических данных и исходов проведенных программ. Определена частота встречаемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа в основных группах пациенток программ ЭКО, и показано его влияние на эмбриологические характеристики и исходы программ ЭКО. Выявлена предиктивная значимость клиничко-анамнестических данных, лабораторных показателей и полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в формировании непрогнозируемого (парадоксального) ответа при овариальной стимуляции основных групп пациенток программ ЭКО. Выделены факторы риска парадоксального ответа и сформулированы принципы его профилактики. Обоснованы возможность и целесообразность проведения овариальной стимуляции в программах ЭКО с использованием отечественного биоаналога рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Практическая значимость

Настоящая работа имеет несомненную практическую значимость. Были определены факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа, ведущим из которых является тип полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Обоснована целесообразность и определены показания к применению молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у пациентов с бесплодием наряду с основным клинико-лабораторным обследованием перед вступлением в программу ЭКО. Ценным данным исследования является разработанный алгоритм дифференцированного ведения пациенток в программах ЭКО, который позволяет проводить овариальную стимуляцию с учетом риска и типа непрогнозируемого (парадоксального) ответа с использованием отечественного фоллитропина альфа. Показано преимущество расчета требуемой суммарной дозы гонадотропинов с учетом группы пациенток программ ЭКО и типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа по сравнению со стандартной схемой расчета.

Содержание диссертационной работы, ее завершенность и оформление.

Диссертационная работа Остриной С.Я. написана в традиционном стиле, изложена на 103 страницах компьютерного текста, включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений, списка литературы и приложения. В тексте представлено 17 рисунков, 29 таблиц. При написании диссертации проанализировано 80 работ, среди которых 19 работы отечественных авторов и 61 зарубежное исследование. Название диссертации в полной мере отражает суть работы. Представленная актуальность не вызывает сомнений и основывается на современных данных опубликованных исследований.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, изложены практическая значимость и научная новизна исследования, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение результатов в практическую деятельность.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных по теме исследования и полностью раскрывает рассматриваемую проблему. Описаны протоколы овариальной стимуляции в зависимости от прогноза овариального ответа, частота распространенности непрогнозируемого (парадоксального) ответа, подробно описаны возможности молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* при прогнозировании типа овариального ответа, а также применение отечественного биоаналога фоллитропина альфа в протоколах овариальной стимуляции.

Во второй главе описаны используемые методы диагностики – общеклинические, инструментальные, лабораторные, а также подробно описан специальный метод исследования. Разработан дизайн исследования, определен объем выборки, критерии включения и невключения в исследование, сформированы изучаемые группы. Достоверность работы определяется репрезентативностью выборки, использованием современных и актуальных методов медицинской статистики, адекватно составленными дизайном и задачами исследования.

В третьей главе изложены полученные результаты. На 1-ом ретроспективном этапе представлен анализ клинико-anamнестических и лабораторных параметров пациентов, включенных в исследование, и их сравнительная характеристика. Проанализированы результаты проведенных программ ЭКО в анамнезе. Выделены основные группы программ ЭКО и дана их характеристика. На 2-ом проспективном этапе исследования проведен специальный метод обследования – определение полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и определена его ассоциация

с типом овариального ответа. Проведена сравнительная оценка протоколов овариальной стимуляции с применением оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога.

Четвертая глава посвящена обсуждению значимых результатов, анализу и сопоставлению полученных данных с результатами других современных исследований, что позволило сформулировать научные выводы. Обобщены основные результаты диссертационной работы, обсуждены дальнейшие перспективы исследования, основные положения работы. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, основаны на полученных результатах, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и определяют положения, выносимые на защиту.

Содержание автореферата соответствует основным данным диссертационной работы. Все результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК.

Заключение

Диссертационная работа Остриной Сабины Ярославовны на тему «Дифференцированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием в программах экстракорпорального оплодотворения» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Серовой Ольги Федоровны, представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, предлагает новое решение актуальной научной задачи в репродуктивной медицине. Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Остриной Сабины Ярославовны 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 01.10.2018г. №1168),
предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает
присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения репродуктологии
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии имени
академика В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
(3.1.4 - акушерство и гинекология)



Краснопольская К. В.

«09» 07 2025 год

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Краснопольской К. В.
«заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук, профессор

Никольская И. Г.

«09» 07 2025 год



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
институтакушерства и гинекологии имени
академика В.И. Краснопольского»
Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а
moniiag.ru
Телефон: 8 (495) 625-63-17
Email: guzmoniiag@gmail.com