

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Гависовой Аллы Анатольевны 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

На сегодняшний день бесплодие затрагивает, по данным ВОЗ, каждую шестую пару репродуктивного возраста, что составляет 9–15 % в мире (Inhorn & Patrizio, 2022; WHO 2023), а в отдельных странах, включая Россию, уровень встречаемости бесплодия достигает 17–20% (Демидова и соавт., 2021). Это обусловлено социальными факторами (откладывание деторождения), и ростом информированности и доступности диагностических и терапевтических мероприятий. Основным методом лечения бесплодия на сегодняшний день является ЭКО, эффективность которого, в свою очередь, напрямую зависит от правильно подобранной схемы овариальной стимуляции.

Актуальность проблемы усиливается тем, что в условиях стандартных схем овариальной стимуляции невозможно достичь одинаково высоких результатов у пациенток с разными исходными характеристиками. Наличие пациенток с низким и субоптимальным ответом, а также риски гиперответа у женщин с СПКЯ или молодым возрастом требуют персонализированного подхода. Неспособность прогнозировать овариальный ответ приводит к частым осложнениям – синдрому гиперстимуляции яичников (СГЯ), снижению числа полученных ооцитов и эффективности программы ЭКО (Griesinger, 2021; Петрова, 2024).

В последние годы возрастает интерес к персонализированной репродуктивной медицине: внедрены классификации ответа яичников – Bologna (2011) и POSEIDON (2016), уточнены критерии прогноза ответа на стимуляцию. Обновлённое руководство ESHRE (2025) подчёркивает важность индивидуализации протоколов с учетом генетических, гормональных и клинических параметров. Однако эти подходы требуют дальнейшей верификации и адаптации к клинической практике, поскольку пока недостаточно учитываются фармакогенетические особенности гонадотропинов и эффективность различных схем стимуляции. Концепции Bologna и POSEIDON выделяют группы с «бедным» и «гиперергическим» овариальным ответом, характеризующиеся разной результативностью ЭКО (La Marca et al., 2022; Сергеев, 2023). При этом в литературе остаётся крайне мало данных, касающихся непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа, что затрудняет выбор оптимальной тактики у данной категории пациенток.

Особый интерес представляет оценка генетических полиморфизмов, в частности гена рецептора FSHR 2039 A>G, в качестве прогностического маркера овариального ответа на стимуляцию. Несмотря на накопленные данные в зарубежной литературе о связи данного полиморфизма с числом полученных ооцитов и потребностью в более высокой или низкой дозе гонадотропинов, в отечественных исследованиях эти вопросы до настоящего времени освещались без подробной клинико-статистической верификации. Недостаточно данных о взаимосвязи генотипа FSHR 2039 A>G с типом ответа и возможностью применения биоаналога (Smith et al., 2023; Иванова и др., 2024). Автор диссертации восполняет этот пробел, что делает работу значимой для практической медицины.

В работе выполнено сравнение эффективности оригинального и отечественного биоаналога рекомбинантного фоллитропина альфа. Это направление также обладает высокой прикладной значимостью в условиях

экономической оптимизации программ ВРТ. В связи с этим тема диссертационной работы Остриной С.Я., посвященная дифференцированному подходу к овариальной стимуляции в программах ЭКО, является научно и клинически значимой.

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

Результаты диссертационного исследования обоснованы и достоверны, что подтверждается применением современных методологических подходов, логически выстроенной структурой работы и достаточным объемом клинического материала. Все положения, представленные автором, основаны на результатах собственного проспективного клинического исследования, включающего сопоставление различных протоколов стимуляции овуляции у женщин с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе. Число наблюдений в выборках достаточное, статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов, соответствующих задачам исследования.

Диссертационная работа основывается на трехэтапном клиническом исследовании, включающем как ретроспективный, так и проспективный анализ. Первый этап охватил 920 программ ЭКО, при этом были выделены три возрастные группы пациенток с учетом их репродуктивных характеристик, гормонального профиля, данных об овариальном резерве и результатах предыдущих попыток лечения. Внутри возрастных групп дополнительно проводилась стратификация по типу овариального ответа на стимуляцию, что позволило более точно охарактеризовать фенотипические различия между пациентками, включая выделение подгруппы с непрогнозируемой (парадоксальной) реакцией на гормональную терапию.

На втором, проспективном этапе, включающем 203 пациентки, автор сосредоточила внимание на изучении генетических особенностей

овариального ответа, в частности – полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR 2039 A>G). Это позволило установить ассоциации между генетическим профилем пациенток и их ответом на овариальную стимуляцию, а также оценить клиническую эффективность применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа у данной категории женщин. Анализ биохимических, гормональных и клинических параметров проведен грамотно, с учетом актуальных клинических рекомендаций и патофизиологических закономерностей. При этом сделан акцент не только на лабораторные показатели, но и на исходы программы ЭКО, включая количество полученных ооцитов, уровень их зрелости, качество эмбрионов и частоту наступления беременности.

На третьем этапе работы проведена апробация предложенного алгоритма в дизайне проспективного когортного исследования. Было отобрано 36 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе. Были проведены повторные программы ЭКО с применением отечественного рФСГ у пациенток, носительниц гомозиготного аллеля G/G и A/A полиморфизма гена FSHR 2039 A>G (rs6166) с дифференцированным проведением овариальной стимуляции (со снижением или повышением стартовой дозы рФСГ).

Выстроенный дизайн исследования позволил не только углубленно проанализировать проблему, но и предложить практически значимое решение, основанное на персонализированном подходе. Использование современных лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов усиливает достоверность результатов и позволяет рассматривать полученные данные как воспроизводимые и клинически значимые. Все научные положения логично вытекают из представленных данных, подтверждены статистически и имеют практическую направленность. Выводы автора сформулированы четко, последовательно

и обоснованно. Рекомендации отличаются реалистичностью и могут быть внедрены в практику клиник ВРТ.

Таким образом, степень научной обоснованности и достоверности полученных данных является высокой, а результаты, представленные в диссертации, заслуживают доверия и представляют значительную ценность для клинического применения.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования Остриной С.Я. заключается в разработке и клинической апробации дифференцированного подхода к контролируемой овариальной стимуляции у пациенток с различными типами овариального ответа, основанного на учете возрастных и генетических характеристик, в частности полиморфизма гена FSHR 2039 A>G (rs6166). Впервые в отечественной практике проведена оценка клинической эффективности алгоритма стимуляции с применением отечественного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) у женщин с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в зависимости от носительства генотипа. Получены новые данные о влиянии генотипов G/G и A/A на особенности ответа яичников при использовании дифференцированной стартовой дозы рФСГ. Установлены четкие взаимосвязи между типом полиморфизма и показателями овариального ответа, что позволяет рассматривать генотип как прогностический маркер чувствительности к стимуляции. Обоснован и внедрен алгоритм индивидуализированного подбора дозы гонадотропинов, обеспечивающий повышение эффективности и безопасности программ ЭКО. Полученные результаты расширяют представления о механизмах вариабельности овариального ответа и закладывают основу для персонализированной репродуктивной медицины, способствуя повышению эффективности и безопасности программ экстракорпорального оплодотворения.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке и внедрении в клиническую практику алгоритма дифференцированной овариальной стимуляции, учитывающего возрастные и генетические особенности пациенток, проходящих лечение бесплодия с использованием технологий ВРТ. Применение данного подхода позволяет повысить предсказуемость овариального ответа на стимуляцию, оптимизировать дозу гонадотропинов, снизить риск гиперергического или «бедного» ответа и, как следствие, увеличить частоту получения зрелых ооцитов и наступления беременности при минимальных рисках для пациенток. Апробация алгоритма с использованием отечественного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) делает его доступным для широкого применения в условиях российских клиник, что особенно важно с учетом вопросов фармакоэкономики и импортозамещения. Полученные данные могут быть использованы в образовательных программах для подготовки врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов и специалистов по персонализированной медицине, а также включены в методические рекомендации по ведению пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом.

Содержание диссертационной работы, ее завершенность и оформление

Содержание диссертационной работы отличается логической последовательностью, научной завершенностью и высоким уровнем оформления. Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 103 страницах машинописного текста и включает структурно выверенные разделы: введение, четыре главы, заключение с выводами, практические рекомендации, список сокращений, библиографию и приложения. В тексте представлены 17 рисунков и 29 таблиц, способствующих лучшему восприятию представленного материала. При подготовке диссертации был

проведен анализ 80 литературных источников, включая 19 отечественных и 61 зарубежное исследование, что подтверждает широту охвата и актуальность поставленных вопросов. Название работы полностью отражает ее содержание, а формулировка актуальности опирается на современные научные и клинические данные. Во введении четко обозначены цель, задачи, новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, а также представлены сведения об апробации и внедрении результатов исследования. В первой главе представлена обширная литературная база по теме, включая современные подходы к овариальной стимуляции, особенности непрогнозируемого овариального ответа, роль генетических факторов, в частности полиморфизма FSHR 2039 A>G, и возможности применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа. Вторая глава содержит описание дизайна исследования, используемых методов диагностики, критериев включения и исключения, а также характеристику групп наблюдения. Репрезентативность выборки, применение современных статистических методов и строгое следование методологическим принципам обеспечивают высокую степень достоверности полученных данных. В третьей главе представлены результаты исследования: сначала ретроспективный анализ клинико-лабораторных параметров пациенток, затем – результаты генетического тестирования и сравнительной оценки эффективности различных схем овариальной стимуляции. На третьем этапе выполнена апробация предложенного алгоритма в дизайне проспективного когортного исследования с участием 36 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом. Программы ЭКО были проведены с использованием отечественного рФСГ у носительниц гомозиготных аллелей G/G и A/A полиморфизма FSHR 2039 A>G с индивидуализированной корректировкой стартовой дозы рФСГ. В четвертой главе проведено обсуждение полученных результатов с учетом

современных данных мировой литературы, сформулированы основные выводы и предложены практические рекомендации.

Все положения логично вытекают из материалов диссертации и подтверждаются результатами собственных исследований. Оформление работы соответствует установленным требованиям, структура и содержание автореферата адекватно отражают основное содержание диссертации. Результаты исследования апробированы и опубликованы в научных изданиях, 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, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и практическом уровне. Работа отличается актуальностью, обоснованностью научных положений, корректным выбором методологии и достоверностью полученных результатов, подтвержденных современными статистическими методами и клинической апробацией.

Разработанная в диссертации персонализированная тактика овариальной стимуляции на основе молекулярно-генетических данных обладает высокой практической значимостью и может быть применена в повседневной клинической деятельности учреждений, занимающихся лечением бесплодия.

По степени научной новизны, практической значимости и полноте реализации поставленных задач диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями, внесенными

Постановлением Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, диссертант Острина Сабина Ярославовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий 1-м гинекологическим отделением
института репродуктивной медицины

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Алла Анатольевна Гависова

«01» 01 2025 год

Подпись доктора медицинских наук Гависовой А.А. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Станислав Владиславович Павлович

«01» 01 2025 год

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
телефон: +7(495) 531 44 44, e-mail: secretariat@oparina4.ru