

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому развитию

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.

Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

д.ф.н., доцент Тарасов В.В.

« 23 »

июня

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической деятельности диссертационной работы Остриной Сабины Ярославовны на тему: «Дифференцированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием в программах экстракорпорального оплодотворения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Остриной Сабины Ярославовны посвящена актуальной проблеме современной репродуктивной медицины — повышению эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) за счет индивидуализации овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием. Актуальность темы не вызывает сомнений, учитывая высокий уровень распространенности бесплодия и необходимость оптимизации протоколов ЭКО с учетом индивидуальных характеристик пациенток, в том числе генетических.

Проблема бесплодия на сегодняшний день остается одной из самых острых в области репродуктивного здоровья. По данным ВОЗ, до 12% супружеских пар в мире сталкиваются с трудностями при зачатии, и это

число имеет тенденцию к росту. Среди методов лечения бесплодия экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является наиболее эффективным, но, несмотря на достижения в области ВРТ, его эффективность не превышает 30–35%, что требует постоянного поиска путей повышения результативности данных программ. Одним из ключевых этапов ЭКО, во многом определяющим его исход, является овариальная стимуляция, направленная на получение достаточного количества зрелых ооцитов. Однако в клинической практике нередко встречаются случаи так называемого непрогнозируемого (или парадоксального) овариального ответа — как гипо-, так и гиперэргического, который возникает у пациенток, исходно не относящихся к группе риска.

Неожиданно бедный или, наоборот, чрезмерный овариальный ответ даже при грамотном подборе схемы стимуляции может существенно снизить вероятность наступления беременности, увеличить частоту осложнений, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), и повысить затраты на проведение программы. При этом стандартные методы оценки овариального резерва, такие как уровень АМГ, ФСГ, возраст и количество антральных фолликулов (КАФ), не всегда позволяют спрогнозировать характер ответа. Все это указывает на необходимость поиска дополнительных предикторов ответа на стимуляцию и разработки более индивидуализированных, дифференцированных подходов к лечению таких пациенток.

Диссертационное исследование, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящено разработке и клинической апробации дифференцированного подхода к овариальной стимуляции с учетом молекулярно-генетических и клинико-anamнестических факторов. Оно включает анализ частоты и клинических особенностей непрогнозируемого овариального ответа, а также оценку предиктивной значимости полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, что позволяет по-новому взглянуть на персонализацию программ ЭКО.

Отдельного внимания заслуживает акцент на применении отечественного биоаналога фоллитропина альфа. Это направление особенно важно в контексте импортозамещения, обеспечения доступности лечения и снижения его стоимости при сохранении клинической эффективности.

Таким образом, представленная диссертационная работа обладает высокой степенью научной и практической значимости и соответствует актуальным задачам развития отечественной и мировой репродуктологии. Цель научного исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Остриной С.Я. имеет безусловную научную новизну. Целью данного научного исследования явилось повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием на основании поиска и разработки дифференцированного подхода к овариальной стимуляции для профилактики непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа с использованием отечественного биоаналога фоллитропина альфа с учетом молекулярно-генетических предикторов и оптимизации расчета необходимых доз гонадотропинов при планировании программ. Согласно сформулированной цели, автор диссертационной работы провела подробный анализ клинико-анамнестических и клинико-лабораторных данных пациенток, включенных в исследование.

В рамках диссертационной работы на первом этапе проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 920 циклов ЭКО, проведенных на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, по результатам которого были выделены три основные возрастные группы пациенток программ ЭКО с различной эффективностью и количеством затрачиваемых гонадотропинов: в группе до 35 лет эффективность составила 26,1%, доза гонадотропинов: 1800,0 МЕ; в группе 36–39 лет – эффективность 23,1%, доза: 2122,5 МЕ; в группе старше 40 лет – эффективность 14,7%, доза: 2475,0 МЕ. Общая доза гонадотропинов была снижена на 15,9% по сравнению со стандартным расчетом. Частота непрогнозируемого ответа составила 42,82% с наибольшими значениями в младшей (45,38%) и старшей (45,45%) возрастных группах.

На втором проспективном этапе исследования, в которое было включено 203 пациентки, в ходе которого, проведено комплексное

исследование, выполнена классификация пациенток по возрастным группам, оценены типы овариального ответа, выявлены клинико-лабораторные и генетические маркеры риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа. Существенным вкладом в научное знание является демонстрация тесной связи между полиморфизмом гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) и типом овариального ответа. Впервые показано: высокая частота парадоксального ответа — 42,82%; у пациенток до 35 лет и старше 40 лет этот показатель особенно высок (более 45%); наличие четкой связи между генотипом G/G и гиперергическим ответом (100%), генотипом A/A — и «бедным» ответом (84,06%), генотипом A/G — и оптимальным ответом (63,16%); эффективность применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа сопоставима с оригинальным препаратом. В ходе данного этапа исследования Остриной С.Я. был разработан и предложен алгоритм дифференцированного ведения пациенток в программах ЭКО с учетом молекулярно-генетических маркеров овариальной стимуляции.

На третьем проспективном этапе исследования, включающем 36 женщин, с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе, проведена апробация предложенного алгоритма, в ходе которого было установлено, что при учете генетических данных пациенток и адаптации доз гонадотропинов достигается снижение повторных парадоксальных ответов на 24% и повышение эффективности ЭКО на 5,35%.

Научная новизна отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Остриной Сабины Ярославовны помимо теоретического интереса, имеет важное практическое значение.

Научное исследование включает целый ряд оригинальных научных положений, полученных в результате комплексного анализа клинико-лабораторных, эмбриологических и молекулярно-генетических характеристик пациенток программ ЭКО. Автором впервые выделены и охарактеризованы основные группы пациенток с различным типом овариального ответа, включая непрогнозируемый (парадоксальный) ответ, и предложена классификация на основании клинических, лабораторных и эмбриологических данных.

Новыми и значимыми с научной точки зрения являются следующие положения:

1. Определены и охарактеризованы типы непрогнозируемого овариального ответа: «бедный» (гипоергический) и гиперергический, сопровождающиеся нарушениями эмбриологических параметров и снижением вероятности наступления беременности.

2. Впервые проанализирована частота встречаемости и повторяемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа, показано, что он может рецидивировать в последующих циклах даже при изменении схемы овариальной стимуляции.

3. Определена предиктивная значимость ряда факторов, включая клинико-анамнестические показатели и лабораторные данные, особенно — полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, что позволило установить связь между генетическим профилем и типом овариального ответа.

4. Показано, что наличие определенного генотипа (G/G) может быть фактором риска гипоергического или гиперергического ответа, а гетерозиготный вариант (A/G) — фактором благоприятного прогноза.

5. Разработан и обоснован алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции у пациенток программ ЭКО, включающий показания к проведению молекулярно-генетического тестирования, выбор вида гонадотропина (включая отечественный биоаналог) и расчет необходимой суммарной дозы.

6. Доказано преимущество персонифицированного подхода над стандартными схемами стимуляции: показано снижение частоты непрогнозируемого (парадоксального) ответа, повышение качества эмбрионов и увеличение вероятности наступления беременности.

Таким образом, работа содержит ряд положений, имеющих принципиально новое значение для клинической практики и научных исследований, и соответствует критериям научной новизны, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Результаты исследования обладают высокой степенью клинической применимости и могут быть использованы в повседневной практике врачей-репродуктологов. Разработанный алгоритм позволяет индивидуализировать подход к подбору схем овариальной стимуляции; учитывать молекулярно-генетические особенности пациенток при планировании программы ЭКО; проводить более точный расчет необходимой суммарной дозы гонадотропинов; снижать риск СГЯ и других

осложнений; экономически обоснованно применять отечественные препараты; повысить общую эффективность программ ЭКО за счет снижения частоты неудачных попыток.

Особую значимость представляет обоснование необходимости включения молекулярно-генетического анализа (в частности, генотипирования по *FSHR* 2039 A>G) в стандартный протокол обследования пациенток перед программой ЭКО. Это позволяет заранее выявить женщин из группы риска по непрогнозируемому (парадоксальному) ответу и скорректировать схему стимуляции до начала лечения.

Предложенная система стратификации пациенток и расчет доз гонадотропинов на основании принадлежности к выделенным группам способствует оптимизации расхода медикаментов, снижению затрат на проведение программ ВРТ и улучшению показателей «стоимость–эффективность».

Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в клиническую практику медицинских организаций, занимающихся лечением бесплодия, а также использованы при разработке клинических рекомендаций и программ обучения и повышения квалификации врачей в области ВРТ и генетики репродукции.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достаточный объем выборки, использование стандартных и специальных методов обследования, а также применение адекватных методов статистического анализа полученных медицинских данных позволяют отметить, что представленная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, а ее результаты являются достоверными и не вызывают сомнений.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, хорошо аргументированы, логично вытекают из содержания выполненной работы. Они полностью отражают поставленные задачи, целиком основаны на полученных автором результатах диссертационного исследования.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана по типичному плану и состоит из введения, основных глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение,

закключение, выводы, практические рекомендаций, список сокращений и список литературы). Работа изложена на 103 страницах, содержит 29 таблицы, 17 рисунков. Библиография содержит 80 литературных источников, 19 отечественных и 61 зарубежных.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту сформулированы грамотно и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу отечественных и зарубежных литературных данных по теме научного исследования. Автор подробно описал проблему непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа, вероятные причины его развития, а также генетические маркеры его прогнозирования.

Вторая глава (Материал и методы исследования) содержит критерии включения, невключения пациенток в исследование, дизайн исследования, план и объем обследования, представлена подробная информация по используемым в работе лабораторным и инструментальным методам исследования. Описаны методы статистического анализа.

В третьей главе представлены клинико-анамнестические и клинико-лабораторные данные пациенток, включенных в исследование, и распределения аллелей гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Диссертант выделил основные возрастные группы пациенток программ ЭКО, требующих дифференцированный подход к овариальной стимуляции, определил частоту непрогнозируемого (парадоксального) ответа в каждой из этих групп. Была проанализирована ассоциация полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом овариального ответа. Оценена эффективность применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа с оригинальным препаратом в протоколах овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Полученные результаты проанализированы современными методами статистического анализа.

Четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов и их сравнение с результатами других исследователей.

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

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит актуальность, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, приведено подробное описание материала и методов, использованных в работе, изложены результаты, выводы и практические рекомендации, приведен список публикаций.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 12 печатных работах, 4 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (п. 4 и 5).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты научного исследования вошли в практическую деятельность в отношении тактики ведения пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр». Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов. Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Остриной Сабины Ярославовны на тему: «Дифференцированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием в программах экстракорпорального оплодотворения», является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, которая содержит новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение репродуктивных исходов у беременных с миомой

