

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 клинко-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 клинко-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,

заключение, выводы, практические рекомендации, 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 – повышение эффективности программ ЭКО у пациенток с

непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с учетом клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов, что имеет существенное значение для практического здравоохранения и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а автор работы заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 13 от «18» июня 2025 года.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор (3.1.4. Акушерство и гинекология).

Согласен на обработку персональных данных.

Ищенко Анатолий Иванович _____

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ищенко А.И. «заверяю»
Ученый секретарь д.м.н., профессор Воскресенская Ольга Николаевна



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, Российская Федерация, Центральный федеральный округ, Московская область, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (499)248-05-53. e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://www.sechenov.ru>