

ОТЗЫВ

на автореферат 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 исследования, представленного в автореферате, не вызывает сомнений. Проблема бесплодия и повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, в частности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), является одним из ключевых направлений современной репродуктологии. В условиях постоянного роста числа пациенток, обращающихся за помощью в рамках ЭКО, а также необходимости оптимизации затрат на проведение программ, особенно при использовании препаратов на основе гонадотропинов, данное исследование имеет не только научную, но и значимую практическую направленность.

В последние десятилетия отмечается устойчивый рост числа супружеских пар, сталкивающихся с проблемой бесплодия. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодием страдает не менее 17,5% пар репродуктивного возраста во всем мире [WHO, 2023]. В Российской Федерации, по данным профильных научных и статистических источников, эта цифра колеблется в пределах 15–20%, что подчеркивает масштаб проблемы и её социальную значимость.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в том числе экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), становятся основным методом лечения бесплодия, особенно у пациенток с длительным анамнезом, гормональными нарушениями, возрастными особенностями или перенесёнными хирургическими вмешательствами. Одним из ключевых этапов ЭКО является овариальная стимуляция, от результатов которой напрямую зависит качество полученных ооцитов, эмбрионов, и, в конечном итоге, эффективность самой программы.

Однако в реальной клинической практике у значительной части женщин наблюдается так называемый непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, проявляющийся как чрезмерно слабой реакцией на стандартные дозы гонадотропинов («бедный» ответ),

так и гиперстимуляцией (гиперергический ответ) с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Частота таких реакций достигает 40–45% среди пациенток программ ЭКО, что подтверждено как данными мировой литературы [Ferraretti et al., 2011; La Marca & Sunkara, 2014], так и результатами представленного исследования. Несмотря на значительный прогресс в изучении овариального резерва и разработке прогностических моделей, доля пациенток с непрогнозируемым («парадоксальным») ответом на стимуляцию остаётся высокой, достигая 40–45% даже в группах с нормальными базовыми показателями [Brodin et al., 2021; Anderson et al., 2022].

Актуальность выбранной темы усиливается на фоне современных тенденций персонализированной медицины. Особый интерес в последние годы вызывает изучение генетических маркеров, в частности, полиморфизмов гена *FSHR* 2039 A>G, *rs6166*, как ключевых предикторов овариального ответа. Согласно последним метаанализам, определение генотипов *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) позволяет значительно повысить точность подбора доз гонадотропинов и снизить частоту как «бедного», так и гиперэргического ответа [Bordi et al., 2022; Li et al., 2023]. Существует достаточная доказательная база, демонстрирующая связь между носительством определенных генотипов *FSHR* и типом овариального ответа: G/G — гиперергический, A/A — бедный, G/A — оптимальный [Simoni et al., 2002; Desai et al., 2013; Малиновская Е.А., 2019]. Это особенно актуально в условиях растущей частоты позднего материнства и распространённости эндокринных нарушений.

Тем не менее, несмотря на высокую теоретическую значимость этой информации, на практике молекулярно-генетические данные редко учитываются при планировании ЭКО. В связи с этим, разработка дифференцированного подхода к овариальной стимуляции, основанного на клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных, представляется исключительно важной задачей, находящейся на стыке фундаментальной и прикладной медицины.

Кроме того, в контексте ограниченности ресурсов здравоохранения и необходимости повышения эффективности ВРТ, чрезвычайно важным становится вопрос оптимизации затрат на медикаментозное сопровождение стимуляции. По данным современных клинических исследований, использование индивидуальных алгоритмов стимуляции позволяет

экономить до 15–20% препаратов без снижения клинической результативности [Humaidan et al., 2022; Nakagawa et al., 2024].

Таким образом, тема, направленная на разработку и клиническую апробацию дифференцированных подходов к овариальной стимуляции с учётом генетических факторов, представляется не только научно обоснованной, но и практически значимой. Она отражает современный вектор развития персонализированной репродуктивной медицины и соответствует приоритетам развития здравоохранения.

Автором проведена кропотливая работа по выделению групп пациенток программ ЭКО с учетом клинико-анамнестических особенностей, возраста, овариального резерва и особенностей овариального ответа. Обоснован и научно подтвержден алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции с учетом выявленных факторов риска, а также генетических маркеров, в частности, полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

Кроме того, работа вносит практический вклад в оптимизацию расхода препаратов, снижение риска осложнений, повышение эффективности и безопасности программ ЭКО. Предложенный в диссертации алгоритм персонализированной терапии позволяет на 15–25% снизить общую дозу гонадотропинов, избежать повторных неудачных попыток, повысить частоту наступления беременности и рационализировать применение дорогостоящих лекарственных средств.

Таким образом, диссертационная работа Остриной С. Я. направлена на изучение актуальной проблемы, а поиск ее решения позволит разработать персонифицированный алгоритм ведения пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом и повысить эффективность программ ЭКО.

Научная новизна исследования очевидна. Автор впервые в отечественной практике систематизировал клинические данные, установил распространенность непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа у пациенток в разных возрастных группах, определил частоту «бедного» и гиперергического ответа, а также связал данные состояния с генетическим полиморфизмом. Проведен анализ повторяемости таких ответов, а также выявлены клинические и лабораторные факторы риска.

Существенным вкладом является доказанная сопоставимая эффективность отечественного биоаналога фоллитропина альфа в сравнении с оригинальным препаратом, что может повлиять на фармакоэкономические аспекты терапии. Особенно важным представляется снижение необходимого объема гонадотропинов на 15,9% при использовании предложенного алгоритма расчета дозировок.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения алгоритма дифференцированного подхода в повседневную клиническую практику. Представленные в автореферате рекомендации четко структурированы и обоснованы статистически достоверными данными. Возможность профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и повышения эффективности программ ЭКО делает результаты исследования крайне ценными.

Автореферат Остриной С. Я. изложен в традиционной форме с соблюдением всех необходимых разделов, в полной мере отражает содержание диссертационной работы и соответствует установленным требованиям. Изложение материала логично, текст написан грамотным научным языком, иллюстративный материал наглядный и способствует лучшему пониманию. Сформулированные задачи соответствуют поставленной цели и в полной мере отражают объем выполненного исследования. Работа имеет достаточный объем выборки, использованы стандартные и специальные методы обследования, а также применены адекватные методы статистического анализа полученных медицинских данных.

Автореферат диссертационной работы свидетельствует о высоком уровне подготовки соискателя, его владении современными методами клинико-статистического и молекулярно-генетического анализа. Результаты исследования представляют интерес для специалистов в области репродуктивной медицины, эндокринологии, генетики и фармакологии. Выводы и практические рекомендации, представленные в автореферате, четко сформулированы и соответствуют поставленной цели, задачам и полученным результатам исследования, методическая часть полностью соответствует основным требованиям, предъявляемым к научной работе. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Внедрение результатов исследования в практику и апробация проведенной работы соответствует требованиям, предъявляемым к

диссертационным работам. Материалы исследования представлены в 12 научных публикациях, из которых 4 в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК, результаты доложены на научно-практических конференциях.

Научная новизна, достоверность и объективность результатов проведенного исследования позволяют оценить диссертационную работу Остриной Сабины Ярославовны на тему: «Дифференцированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием в программах экстракорпорального оплодотворения», как актуальное научное исследование, что отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Острина Сабина Ярославовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии с курсом медицинской генетики
ФГБОУ ВО

«Уральский государственный
медицинский университет»

Минздрава России

д. м. н., профессор



Татьяна Анатольевна Обоскалова

18.08.2025г.

Подпись профессора Обоскаловой Т.А. заверяю:

Начальник Управления кадровой политики

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Тарапунец М.А.

18.08.2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Телефон: (343) 214-86-71 Факс: (343) 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru