

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук  
Гуторова Сергея Львовича на диссертационную работу  
Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной  
терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и  
тактика сохранения фертильности», представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4 Акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Нарушение фертильности как следствие проведенной химиотерапии является крупной, серьезной и недостаточно разработанной проблемой. В настоящее время нет хорошо апробированных и, главное, воспроизводимых критериев оценки прогноза нарушения функции яичников в зависимости от варианта режима противоопухолевой химиотерапии. О низкой разработанности проблемы свидетельствует и отсутствие в доступной литературе даже анкет - опросников, на основе которых можно адекватно интерпретировать изменения, свидетельствующие о нарушениях фертильности в процессе лечения и после него.

Потенциальное нарушение функции яичников зависит от множества факторов включая варианты диагноза, варианта и режима лечения, его продолжительности и эффективности, возраста пациентки, факторов прогноза болезни, менструального статуса, психологического статуса и др.. На сегодняшний день нет устоявшегося алгоритма действий и критериев, позволивших оценить риски потери репродуктивной функции. Более того, недостаточно разработаны и методики сохранения детородной функции у женщин после проведения гонадотоксичной химиотерапии.

В связи с этим диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» является безусловно актуальной. Необходимо подчеркнуть, что в исследование были включены женщины, потенциально излеченные от злокачественной опухоли и, в большинстве случаев, планирующие беременность.

## **Научная новизна**

В исследовании были получены и уточнены характеристики гонадотоксичности различных режимов химиотерапии лимфом. С учетом относительной редкости патологии на большом клиническом материале впервые установлена частота потери репродуктивной функции в этой когорте больных.

Впервые определена скорость снижения овариального резерва в отдаленные сроки после завершения химиотерапии. Установлены наиболее значимые факторы, коррелирующие с сохранением фертильности. Ими явились возраст пациентки, уровень АМГ, гонадотоксичность и длительность проведения химиотерапии.

Получены данные, свидетельствующие о значимом снижении овариального резерва у всех пациенток после химиотерапии вне зависимости от восстановления менструального цикла.

Представляет явный интерес полученные автором данные с точки зрения популяционной частоты фенотипов рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста.

## **Практическая значимость**

Важное практическое значение для клинической онкологии представляют полученные автором данные, установившие в российской популяции неэффективности применения агонистов ЛГ-РГ для сохранения функции яичников на фоне гонадотоксичной химиотерапии.

Автором разработана и апробирована модель определения степени риска потери репродуктивной функции. Разработан алгоритм индивидуализации тактики ведения молодых женщин с потенциально излечиваемой злокачественной патологией с учётом их репродуктивных планов и рисков серьезных нарушений фертильности. Предложены индивидуальные методики сохранения репродуктивной функции и репродуктивного материала.

Разработанный по результатам исследования алгоритм, а также основные положения и выводы внедрены в клиническую практику Научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий

им. Ф. Паулсена-старшего ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 публикации в рецензируемых научных журналах, 2 – рекомендованы ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Рассматриваемая квалификационная работа является актуальным и важным клиническим исследованием, позволившем установить влияние гонадотоксичной химиотерапии на репродуктивную функцию онкологических больных. Представлены научно-обоснованные рекомендации по сохранению фертильности. Исследование грамотно организовано, в его основу легли современные и актуальные наработки и литературные источники.

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Состоит из четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, представленной 103 источниками и приложения. Иллюстративный материал представлен 30 таблицами и 11 рисунками.

Заявленная цель исследования актуальна и достаточно амбициозна – разработать принципы сохранения репродуктивной функции на основании оценки влияния противоопухолевой химиотерапии на овариальный резерв. Для ее достижения были логично сформулированы 6 задач.

Раздел обзора литературы структурирован, обосновывает тему исследования. Дан анализ уже существующих и потенциально перспективных методов защиты яичников от токсического влияния химиотерапии. Рассмотрен ряд аспектов лечения онкологических заболеваний, его влияния на овариальный резерв и возможности прогнозирования восстановления функции яичников. Замечаний к разделу нет.

Дизайн клинического исследования сформулирован ясно и соответствует заявленным цели и задачам. Выбранные автором критерии

позволили чётко выделить репрезентативные группы. Методы обследования современны и объективны, при этом являются простыми и воспроизводимыми, обеспечивают оптимальную тактику клинко-лабораторного сопровождения. Последнее важно и для рутинной практики.

Из 409 консультированных молодых женщин в исследование включено 381, получивших гонадотоксичную химиотерапию. Наиболее крупные когорты больных были представлены 247 больными лимфомами и 107 потенциально операбельным раком молочной железы. Столь большое число наблюдений обеспечило достоверность полученных результатов и обоснованность последующих выводов исследования. Необходимо отметить, что в большинстве случаев целью лечения пациенток было излечение.

Автором выполнен детальный анализ ряда лабораторных и клинко-анамнестических характеристик, позволивший выделить наиболее важные прогностические факторы. На их основе была создана прогностическая модель вероятности развития негативных исходов – потери фертильности.

Определена скорость клинически значимого снижения овариального резерва у женщин с различной степенью риска его потери. Установлены достаточно точные временные рамки сроков восстановления менструального цикла. С высоким уровнем достоверности показано значительное ухудшение показателей овариального резерва у всех пациенток и вне зависимости от факта восстановления менструального цикла. Последнее важно для практической медицины. Необходимо отметить, что на основании результатов исследования были четко сформулированы показания для криоконсервации репродуктивного материала. Важность последнего трудно переоценить.

В разделе Обсуждение полученных результатов представлен подробный аналитический разбор полученных данных. Замечаний к главе нет.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным автором целям, задачам и содержанию диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### **Замечания и вопросы к работе:**

1. На странице 19 опечатка, вместо термина «гематологические опухоли» употреблена формулировка «гематологический рак».
2. В анализ включены пациентки с диагнозами: рак головного мозга (скорее - глиобластома), химиотерапия при которой, как правило, не гонадотоксичная), раки желудка, толстой кишки, лёгкого, шейки матки (где нужно чёткое понимание стадии и объёма лечения, что влияет на прогноз). Пожалуйста, поясните данный выбор.
3. Оценка результатов лечения при люминальном раке молочной железы производилась в среднем через 3 года, тогда как оптимально она должна проводиться через 5, а по современным данным 8-10 лет.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Антух И.Е.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

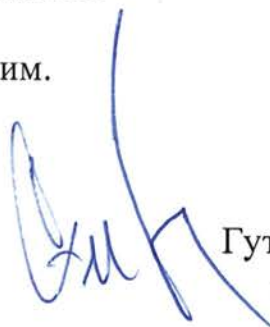
Диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, представляющую новое решение актуальной научной задачи в сфере сохранения репродуктивного здоровья у онкологических больных.

Учитывая научную новизну полученных результатов и выдвинутых положений, не только теоретическую, но и практическую значимость полученных данных, а также их достоверность, можно заключить, что диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений

Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Антух Ирина Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология».

**Официальный оппонент**

Ведущий научный сотрудник  
онкологического отделения лекарственных  
методов лечения (химиотерапевтического)  
№4 отдела лекарственного лечения Научно-  
исследовательского института клинической  
онкологии им. ак. РАН и РАМН  
Н.Н. Трапезникова Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
доктор медицинских наук



Гуторов Сергей Львович

115522, г. Москва,  
Каширское шоссе, д. 24  
Тел.: +7 (499) 324-24-24  
<https://www.ronc.ru>

Подпись доктора медицинских наук Гуторова С.Л. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

«*И*» *Марта*

2023 г.