

## УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

 Коган И.Ю.

«06»  2023 года

## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» о научно-практической значимости диссертации 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 темы выполненной диссертации

Накопленный в мировой практике опыт ведения беременности у пациенток получивших комплексное лечение по поводу злокачественных новообразований различных локализаций расширяет наши возможности на этапе принятия решений сохранения репродуктивной функции. Тем не менее, стратификация препаратов применяющихся для режимов химиотерапевтического воздействия оказывающих или не оказывающих гонадотоксичное воздействие, находится на этапе накопления знаний.

Несмотря на существование рекомендаций в «молодой» области научных знаний и практических решений - онкофертильности, в настоящее время единая модель сохранения репродуктивной функции у онкологических пациенток ещё не сформирована. Все вышеизложенное и определяет

актуальность проведенного исследования. Диссертантка ставит перед собой цель: разработать принципы сохранения репродуктивной функции онкологических больных на основании оценки влияния гонадотоксичной противоопухолевой терапии на овариальный резерв пациенток, и формирует задачи исследования.

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

В проведенном исследовании доказан факт снижения овариального резерва у всех пациенток, получающих химиотерапию, описана степень его повреждения и дано обоснование предварительной криоконсервации репродуктивного материала. Определены предикторы и разработаны математические модели прогнозирования риска с выделением групп риска потери репродуктивной функции на основании возраста, уровня АМГ, длительности и видов планируемого лечения (гормонотерапия, трансплантация стволовых клеток). Установлено отсутствие протективного эффекта агониста гонадотропин-рилизинг гормона по отношению к сохранению овариального резерва.

Получены данные о скорости восстановления менструального цикла после окончания химиотерапии. Впервые прогностически определена скорость снижения овариального резерва для пациенток с низким и высоким риском ПНЯ.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена адекватно построенным дизайном исследования и достаточным количеством клинического материала. В работе использованы современные, доступные и информативные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Обработка данных и интерпретация результатов, полученных в ходе

исследования, произведена с использованием современных методов статистического анализа.

Результаты лабораторных исследований получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость. использованы современные приборы (электрохемолюминесцентный анализатор Cobas E 411 для иммунохимического анализа, Hitachi, Япония), сертифицированные реагенты производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Швейцария); данные выражены в системе СИ.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, в полной мере соответствуют цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из задач и полученных результатов, полученных на каждом этапе исследования.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**  
Результаты проведенного исследования и сформулированные на их основе научные положения диссертационной работы соответствуют пунктам 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

В диссертационной работе Антух Ирины Евгеньевны предложен алгоритм персонифицированного подхода к выбору тактики сохранения репродуктивной функции или репродуктивного материала, разработанный с учетом клинико-anamnestических и лабораторных данных на основе математических моделей прогнозирования риска ПНЯ.

### **Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений. Библиографический список включает 103 источника

литературы, 7 отечественных и 96 зарубежных. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ.

**Во введении** обоснована высокая актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны материалы и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** состоит из 6 подглав и традиционно включает обзор литературы на тему различных методов сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста с диагностированными злокачественными новообразованиями. Рассмотрен вопрос влияния различных видов химиотерапии на овариальный резерв и возможные способы оценки степени этого влияния. Подробно представлен анализ мировой литературы на предмет эффективности агонистов гонадотропин-рилизинг гормона для сохранения овариального резерва и функции яичников. Автором описаны также ещё не внедрённые в практику перспективные методы медикаментозной защиты яичников, а также транспозиция с целью выведения яичников из поля облучения при лучевой терапии. Представленный обзор свидетельствует, что автор в полном объеме владеет изучаемой научной темой и демонстрирует способность к анализу и обобщению материала.

**Вторая глава** «Материалы и методы исследования» состоит из 6 подглав и проиллюстрирована 1 таблицей. Подробно представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения из исследования, методики лабораторного и инструментального обследования. Главу завершает описание методов статистического анализа, произведённого на профессиональном статистическом программном обеспечении.

**Третья глава** посвящена характеристике обследованных пациенток и анализу результатов их обследования. Глава проиллюстрирована 11 рисунками и 29 таблицами. В главе подробно отражён клиничко-анамнестический, акушерско-гинекологический и онкологический статус обследуемых пациенток, отмечен акушерский анамнез, подчёркивающий значимость сохранения репродуктивной функции у данной когорты пациенток.

Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей и ультразвуковых данных пациенток с лимфомами, восстановивших и не восстановивших менструальный цикл. Автором показано отсутствие зависимости между защитой яичников агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и фактом восстановления или не восстановления функции яичников. Описано изменение показателей овариального резерва после проведения химиотерапии в группах с защитой яичников и без неё, определён средний период восстановления, равный 3 месяцам. Выделены факторы, влияющие на снижение овариального резерва и с их помощью разработана модель предикции преждевременной недостаточности яичников на основании возраста и уровня АМГ. В главе также приводятся прогностические кривые снижения овариального резерва, полученные для групп низкого и высокого риска развития преждевременной недостаточности яичников.

Произведён анализ показателей овариального резерва отдельно для пациенток из группы рака молочной железы, получивших химиотерапию и гормонотерапию вместе с химиотерапией. Определено, что процент потери репродуктивной функции по окончании гормонотерапии составил 34,69%, критического снижения овариального резерва - 61,22%.

**Глава 4** «Обсуждение полученных результатов» содержит представление оценки собственных результатов с клинической точки зрения. Построение главы ведётся в дискуссионном плане в контексте сопоставления с данными литературы.

**В заключении** представлены выводы и практические рекомендации, соответствующие теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, принципиальных замечаний к содержанию автореферата и диссертационной работы нет.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных

технологий имени Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а также в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов. Материалы и результаты исследования включены в руководство для врачей «Сохранение репродуктивной функции онкологических больных» под редакцией Т.А. Назаренко, Г.Т. Сухих.

Считаем целесообразным внедрение результатов работы в практическую деятельность других медицинских организаций и учреждений. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебном процессе системы высшего медицинского образования и последипломного образования, а также для разработки информационных материалов и продолжения научных исследований по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

### **Заключение**

Диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Назаренко Татьяны Алексеевны и доктора медицинских наук Хохловой Светланы Викторовны является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии – повышение эффективности сохранения репродуктивной функции у онкологических пациенток репродуктивного возраста путём разработки алгоритма дифференцированного подхода к ведению в зависимости от факторов риска ПНЯ.

Диссертация Антух Ирины Евгеньевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» « 02 » марта 2023 (протокол № 2).

Заведующий отдела репродуктологии  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»  
доктор медицинских наук, профессор



Тапильская  
Наталья Игоревна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тапильской Натальи Игоревны «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
кандидат медицинских наук



Пачулия  
Ольга Владимировна

« 06 » марта 2023 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Телефон: +7 (812) 679-55-51

Адрес электронной почты: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)