

## ОТВЕТ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена корреспондента, доктора медицинских наук, профессора  
Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу  
Буняевой Екатерины Святославовны на тему «Сохранение  
фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов  
репродуктивной системы путем использования технологии *in vitro*  
дозревания ооцитов, полученных при овариэктомии», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Современные методы диагностики и лечения позволяют достичь высокой выживаемости пациенток с онкологическими заболеваниями. Однако в связи с риском развития преждевременной недостаточности яичников в результате химиолучевой терапии встает вопрос о сохранении репродуктивного потенциала пациенток, повышении качества их жизни после перенесенного лечения.

Предпочтительным методом сохранения фертильности онкологических пациенток в настоящее время является криоконсервация ооцитов или эмбрионов, полученных в результате стимуляции суперовуляции. Однако проведение гормональной стимуляции не всегда возможно ввиду необходимости срочного начала терапии, неудовлетворительного состояния здоровья пациентки, препубертатного возраста, наличия эстрогензависимых опухолей. В таком случае, единственным методом сохранения репродуктивного материала становится экспериментальный метод дозревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов, полученных из ткани яичника с последующей криоконсервацией зрелых ооцитов на стадии МII или оплодотворением спермой полового партнера и криоконсервацией эмбрионов. Дозревание в условиях *in vitro* (IVM – англ. *in vitro* maturation) проводится в лаборатории после предварительного обучения эмбриологов и в среднем, дозревание ооцит-кумулюсных комплексов происходит в 30-60%. К сожалению, в мировой литературе очень мало данных о компетентности таких

яйцеклеток и в данном исследовании крайне актуальным встает вопрос о проведении преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии полученных эмбрионов. Таким образом, большой интерес представляет изучение эффективности дозревания ооцитов и их потенциала к развитию у широкой группы онкологических пациенток.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Буняевой Екатерины Святославовны, посвященная сохранению фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, представляется крайне актуальной и имеет значимость для современного здравоохранения.

### **Научная новизна**

Автором были определены клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные критерии, влияющие на исход и успех проведения программы IVМ незрелых ооцит-кумулюсных комплексов, полученных из ткани яичника. Проведена оценка эффективности исследуемой технологии IVМ путем анализа эмбриологических параметров полученных эмбрионов, а также определены параметры, прогнозирующие эффективность данной инновационной методики. По результатам гистологического исследования, установлена взаимосвязь факторов, влияющих на исход программы IVМ и плотности фолликулов, присутствующих в ткани яичника.

Установлено, что дозревание незрелых ооцит-кумулюсных комплексов, полученных из ткани яичника происходит в 50% и не зависит от наличия злокачественного процесса в яичниках, а также не влияет на качество полученных ооцитов. Этот вывод доказывает проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии полученных эмбрионов, что впервые описывается в данной диссертационной работе.

На основании полученных данных, разработан алгоритм ведения пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной

системы, которые желают реализовать репродуктивный потенциал в будущем.

### **Практическая значимость**

По результатам проведенной работы диссертантом разработана и предложена тактика ведения пациенток с гинекологическим раком, которым предстоит овариэктомия и противопоказана гормональная стимуляция и трансвагинальная пункция яичников. Все пациентки желают реализовать репродуктивный потенциал после проведения лечения и реабилитации основного заболевания.

Данный протокол используется в клинической практике отделений вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста. Состоит из четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. В тексте представлены 14 таблиц и 35 рисунков. Представленная актуальность не вызывает сомнений и основывается на современных результатах публикаций во всем мире.

В введении обозначена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сформулированы четко.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных по теме исследования и представляет из себя большой, грамотный и четко структурированный анализ. Автором описана эпидемиология онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, влияние химиолучевой терапии на овариальную функцию, приводящее к истощению яичников. Рассмотрены особенности хирургического лечения, а также описаны инновационные методы сохранения генетического материала у пациенток при данных заболеваниях. В обзоре использованы 94 источников литературы зарубежных и отечественных авторов.

Во второй главе представлена характеристика пациенток, дизайн исследования, объективные методы обследования – общеклинические, инструментальные и лабораторные. Подробно описана технология IVМ незрелых ооцит-кумулюсных комплексов, полученных из ткани яичника, хирургический этап извлечения яичников, а также гистологический метод подсчета плотности фолликулов. Достоверность исследования определяется репрезентативностью выборки, оптимальной тактикой клинико-лабораторного сопровождения, использованием современных методов медицинской статистики, адекватных основных задач исследования.

В третьей главе проведены клинико-anamнестические, лабораторные характеристики. У всех пациенток проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного и онкологического анамнеза. Проанализированы факторы, влияющие на выделение ооцит-кумулюсных комплексов из ткани удаленного яичника и особенности их дозревания в условиях *in vitro*. Изучены эмбриологические среды дозревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов. Выявлены предикторы, влияющие на успех инновационной программы сохранения фертильности. На основании гистологического исследования, проведена оценка взаимосвязи плотности фолликулов от факторов, влияющих на исход программы IVМ полученных ооцитов из ткани яичника. Также, сформулированы прогностические модели исхода программы ОТО IVМ.

Примечательно, что обе группы пациенток – с наличием или отсутствием неопластического процесса в яичниках имели как успех, так и неудачи программы *in vitro* дозревания ооцитов. Крайне актуальным остается вопрос качества полученных ооцитов, что описывается в данном исследовании проведением преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии полученных эмбрионов. По результатам данной диагностики был получен эуплоидный эмбрион с морфологической оценкой 4AA (по Гарднеру) у пациентки 30 лет с раком яичников IVa стадии (FIGO). Помимо этого, было получено достаточное количество генетического материала (ооциты/эмбрионы) у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, которые могут воспользоваться им после прохождения лечения основного заболевания и реализовать свой репродуктивный потенциал. Женщины, подверженные гистерэктомии, могут прибегнуть к услугам суррогатного материнства незамедлительно после проведения программы ОТО IVМ.

Четвертая глава содержит обобщение и обсуждение полученных результатов, их сравнение с результатами других авторов. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам диссертационной работы. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Буняевой Екатерины Святославовны на тему «Сохранение фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы путем использования технологии *in vitro* дозревания ооцитов, полученных при овариэктомии», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии, а именно использование инновационной

технологии *in vitro* дозревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов, полученных из ткани удаленного яичника, как метод сохранения фертильности у онкологических больных.

По объему проведенного исследования, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Буняевой Екатерины Святославовны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановленной Правительством Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

#### **Официальный оппонент**

Руководитель отделения репродуктологии

ГБУЗ МО «МОНИИАГ»,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор

101000, г. Москва,

ул. Покровка, д. 22А

Тел.: +7(495) 011-00-42

<https://www.moniiag.ru>

Краснопольская Ксения Владиславовна

Подпись члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук,  
профессора Краснопольской К.В. заверяю:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «МОНИИАГ»,

доктор медицинских наук,



Никольская Ирина Георгиевна

« 18 » 10

2023 года