

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Елены Борисовны на диссертационную работу Лапиной Веры Сергеевны на тему «Совершенствование программ экстракорпорального оплодотворения с использованием ооцитов донора», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Социальные тенденции современного общества, заключающиеся в откладывании деторождения на поздний репродуктивный период, привели к тому, что для проведения программ ЭКО обращаются пациентки в старшем репродуктивном возрасте, часто значительно старше 40 лет. К сожалению, эта тенденция нарастает, а современная демографическая ситуация в нашей стране, когда в активный репродуктивный период вступила малочисленная группа людей, рожденных в 90-е годы, способствует снижению репродуктивного потенциала граждан Российской Федерации. В этой связи по поводу бесплодия, вероятнее всего, всё чаще будут обращаться пациенты старшей возрастной группы. Уже сейчас потребность в проведении программ ВРТ с использованием донорских ооцитов неуклонно растёт. Данная тенденция обусловлена не только увеличением числа женщин старшего репродуктивного возраста, но и пациенток после тотального удаления яичника (яичников) или субтотальной их резекции, пациенток, получавших лучевую или химиотерапию в связи с онкологическими заболеваниями, а также женщин с преждевременной недостаточностью яичников или синдромом резистентных яичников.

ЭКО с использованием ооцитов донора относится к вспомогательным репродуктивным технологиями и применяется для лечения бесплодия в тех случаях, когда у женщины невозможно получить собственные ооциты или полученные ооциты являются некачественными, неспособными к оплодотворению и развитию беременности. Решение этих вопросов не только

позволило создать успешные программы с использованием донорских яйцеклеток, но также дало возможность получить новые знания для многих направлений ВРТ и увидеть проблемы, требующие решения сегодня. К таким проблемам относятся выбор оптимальных эффективных схем стимуляции суперовуляции у донора ооцитов: в фолликулярную или лютеиновую фазу, подавлять ли паразитарный пик ЛГ в лютеиновую фазу, и есть ли необходимость назначения при этом гестагенов; что лучше использовать витрифицированные или нативные яйцеклетки доноров для оплодотворения спермой партнеров с последующей криоконсервацией эмбрионов и проведением криопереносов. Кроме того, в донорских программах требуется получение максимального количества зрелых ооцитов. А это зависит от сроков назначения триггеров финального созревания ооцитов, что в свою очередь определяется количеством фолликулов определенных размеров. И тут нельзя ошибиться в условиях мультифолликулярного роста (выбор УЗИ-2D или 3D). Решению этих очень сложных и нужных вопросов и посвящена диссертационная работа Лапиной Веры Сергеевны.

Цель исследования: повышение эффективности программ ЭКО с применением донорского генетического материала путем проведения овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла и оценки эффективности лечения при применении витрифицированных и нативных ооцитов. Достижение цели определяется решением 7 четко сформулированных задач.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Обоснованность и достоверность полученных результатов исследования определяется следующими позициями: автором выстроен многоэтапный (3 этапа) дизайн исследования в полном соответствии с поставленными задачами. На первом этапе сравнивались результаты стимуляции доноров в фолликулярную и лютеиновую фазы, на втором этапе сравнивались результаты использования нативных и витрифицированных ооцитов, на третьем этапе-

сравнивались возможности «2D» и «3D» УЗИ исследований при наблюдении за фолликулогенезом. Сформированные группы наблюдения отвечают признакам репрезентативности – по объему участников исследования (n=152), по разработанным критериям включения и невключения в исследование, по клиничко-лабораторному статусу в работе соблюдены требования по обследованию женщин согласно приказу № 803н Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. Использованный комплекс лабораторных и аппаратных методов исследований, методики проведения программ ЭКО, витрификации ооцитов, криоконсервации, размораживания и переноса эмбрионов соответствуют современным требованиям, статистический анализ проведен с учетом вида выборок и исследуемых переменных на самом высоком уровне,

Таким образом, выполнение цели и решение задач основаны на достаточном объеме фактического материала, актуальных методах оценки клинических и лабораторных показателей, адекватных методах статистического анализа, что позволяет считать научную новизну, выдвигаемые положения, выводы работы, практические рекомендации достоверными.

Научная новизна

В представленной диссертации подробно описаны гормональные особенности у доноров ооцитов, прошедших овариальную стимуляцию в разные фазы менструального цикла. Впервые проанализирована оценка плоидности эмбрионов при культивировании ооцитов донора, полученных в лютеиновую и фолликулярную фазы менструального цикла. Проведен анализ эффективности применения витрифицированных и нативных ооцитов при проведении овариальной стимуляции дважды у одного и того же донора. Также произведено сравнение информативности 2D и 3D-эхографии в период стимуляции яичников у доноров ооцитов.

Практическая значимость

В работе Лапиной Веры Сергеевны была продемонстрирована возможность начала стимуляции яичников как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазы менструального цикла. Также были определены наиболее оптимальные протоколы и схемы профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона для овариальной стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. В работе также была исследована роль 3D-эхографии при визуализации мультифолликулярных яичников в программах ВРТ в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Были определены условия и период начала программы овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла. И, наконец, было доказано, что оплодотворение нативных донорских ооцитов в день трансвагинальной пункции донора значительно повышает шанс наступления беременности у реципиентов, в отличие от использования витрифицированных ооцитов донора.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Лапиной Веры Сергеевны содержит 99 страниц печатного текста. Состав представленной работы имеет стандартную структуру, состоит из четырех глав (введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования), обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Все разделы диссертационной работы содержат необходимые материалы, что отражает целостность и законченность проделанной работы. Список литературы включает 78 источников: 3 работы отечественных авторов и 75 работ зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками. В названии работы точно отражена суть проведенного исследования.

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

В главе 1, представлен обзор современных литературных данных по теме исследования и представляет из себя большой, грамотный и четко структурированный анализ. В обзоре литературы правильно расставлены акценты, которые впоследствии явились центральными в процессе планирования и проведения данной диссертационной работы. Содержащаяся в данной главе информация позволяет аргументированно обосновать актуальность проведенного исследования.

Глава 2 «Материалы и методы» посвящена описанию дизайна исследования. Представлены критерии включения/невключения, подробно изложены и описаны основные методы диагностики, использованные в диссертационной работе (общеклинические, инструментальные, лабораторные). Из специальных методов исследования проведен сравнительный анализ 2D и 3D - эхографии растущих фолликулов в протоколе овариальной стимуляции у доноров ооцитов. Кроме того было произведено преимплантационное генетическое тестирование на наличие анеуплоидий эмбрионов с целью определить качество полученных эмбрионов, учитывая проведение овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла.

В главе 3 «Результаты исследования» представлена подробная клинико-анамнестическая характеристика всех исследуемых женщин. В данной работе проведено сравнение эффективности 2D и 3D – эхографии в период овариальной стимуляции у доноров ооцитов. Было продемонстрировано, что в условиях мультифолликулярного роста, использование 3D - эхографии обладает большей диагностической точностью и объективностью в процессе фолликулометрии, что позволяет получить большее количество зрелых ооцитов.

В процессе изучения уровня гормонов при овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла было показано, что высокие концентрации прогестерона в сыворотке крови, сопровождающие стимуляцию яичников в лютеиновую фазу, не оказывают негативного влияния на параметры оогенеза у доноров, а также раннего эмбриогенеза и плоидности бластоцист у

реципиентов, что подтверждено одинаковой частотой наступления клинической беременности, прогрессирующей беременности и частотой живорождения.

В процессе исследования удалось выявить увеличение доли циклов ЭКО с использованием ооцитов донора в структуре программ ВРТ, данная тенденция ассоциирована с ростом количества пациенток старшего репродуктивного возраста, вследствие отложенного материнства, а также молодых женщин с оперативными вмешательствами на яичниках в анамнезе и синдромом преждевременной недостаточности яичников.

Особого внимания заслуживает сравнение эффективности программ ЭКО донор-реципиент с использованием нативных и витрифицированных ооцитов. Было доказано, что применение нативных ооцитов является более эффективным, чем витрифицированных.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов» содержится обобщение полученных результатов и их сравнение с результатами других исследователей по изучаемой теме, где диссертант проявила хорошее владение материалом.

Диссертация содержит 7 выводов, которые четко и последовательно вытекают из основного материала, полностью отражают содержание диссертации, соответствуют поставленным задачам и определяют положения, выносимые на защиту. Все результаты исследования отражены в 3 печатных работах опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит актуальность и степень разработанности темы исследования, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, методологию исследования, основные положения, выносимые на защиту. В автореферате подробно описаны материалы и методы исследования, изложены результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

По содержанию и оформлению диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Общая оценка работы положительная.

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

-Как можно объяснить меньшую эффективность программ переноса криоконсервированных /размороженных эмбрионов с витрифицированными ооцитами по сравнению с нативными ооцитами, в то время как программы переноса криоконсервированных /размороженных эмбрионов более эффективны по сравнению с переносом нативных эмбрионов?

-Есть ли статистические анализы последствий позднего материнства (после 45 лет) для женщины и ее ребенка, и есть ли по Вашему мнению рациональный возрастной предел для программ с использованием ОД?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лапиной Веры Сергеевны на тему «Совершенствование программ экстракорпорального оплодотворения с использованием ооцитов донора», выполненная под руководством доктора медицинских наук Гависовой Аллы Анатольевны является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению актуальной задачи современной медицины – повышению эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с использованием ооцитов донора, путем проведения овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла и оценки эффективности лечения при применении витрифицированных и нативных ооцитов.

По объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Лапиной Веры Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. –
Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ,
научный консультант отделения
вспомогательных репродуктивных
технологий ГБУЗ МО «Московский
областной перинатальный центр»
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии
медико-биологического
университета инноваций и
непрерывного образования ФГБУ
ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА
России
143900, Московская область,
г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.
Тел.8(498)520–10–95
e-mail:doctor_rudakova@mail.ru



Рудакова Елена Борисовна

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Е.Б.
заверяю:**

Заместитель главного врача
по кадрам ГБУЗ МО
«Московский областной
Перинатальный центр»



Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«26» 12 2023 года