

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртичевича 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

На сегодняшний день во всем мире бесплодие является очень актуальной медико-социальной проблемой, а современные тенденции связанные с ростом числа пациенток позднего репродуктивного возраста вследствие имеющейся тенденции отложенного материнства диктуют необходимость проведения дальнейших исследований у этой когорты пациентов. Наиболее частыми причинами отсутствия наступления беременности у пациенток поздней возрастной группы является снижение овариального резерва, ухудшение качества клеток, увеличение частоты неразвивающихся беременностей в связи с анеуплоидией эмбрионов. Указанные проблемы делают наиболее востребованным применение программ ЭКО с донорским генетическим материалом.

Следует отметить, что доля циклов донор-реципиент неуклонно растет во всем мире. В данной работе удалось выявить наиболее эффективные и безопасные протоколы применяемые у доноров ооцитов. Доказать, что наибольшая эффективность программ донор-реципиент имеет место при оплодотворении нативных ооцитов донора спермой партнера реципиента и витрификацией полученных эмбрионов, с последующим переносом эмбриона в криоцикле. Также было показано повышение эффективности программ донор-реципиент благодаря использованию диагностических возможностей технологии 3D-объемной эхографии в день введения триггера овуляции.

Исходя из изложенного выше, диссертационная работа Лапиной Веры Сергеевны, посвященная повышению эффективности программ

экстракорпорального оплодотворения с использованием ооцитов донора, представляет большой научный интерес, является современной и актуальной.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы Лапиной Веры Сергеевны отражена следующими результатами исследования:

В данной работе впервые представлена тенденция к значительному повышению частоты востребованности программ с использованием программ с донорскими ооцитами. Получены новые результаты сравнения информативности 2D и 3D-эхографии на разных этапах стимуляции, показывающие большую диагностическую эффективность 3D-эхографии в оценке динамики параметров фолликулогенеза при проведении стимуляции овуляции. Впервые проведена сравнительная оценка частоты наступления беременности, частоты родов живыми детьми и частоты невынашивания беременности в зависимости от фазы цикла донора во время получения ооцитов. Проанализирована эффективность использования витрифицированных и нативных ооцитов при проведении овариальной стимуляции дважды у одного и того же донора.

### **Практическая значимость**

Доказана возможность старта овариальной стимуляции вне зависимости от фазы менструального цикла при необходимости отложенного начала программы с целью синхронизации с реципиентами. Определены условия и период для овариальной стимуляции в программе ЭКО в разные фазы менструального цикла. Определены оптимальные протоколы стимуляции яичников, схемы профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона для овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла. Определены роль и место 3D-эхографии в протоколе ЭКО в разные фазы менструального цикла. Доказано увеличение эффективности программ донор-реципиент при использовании нативных ооцитов.

## **Оценка содержания диссертации**

Настоящая диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 99 страницах печатного текста. В ее структуру входят: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список сокращений, список литературы, приложения. Все обозначенные разделы диссертации содержат необходимые данные, что отражает целостность и законченность проделанной работы.

Список литературы включает 78 источников: 3 работы отечественных авторов и 75 работ зарубежных авторов.

Диссертация достаточно хорошо иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками.

В названии работы точно отражена суть проведенного исследования.

Во введении автором подчеркнута актуальность проделанной работы, точно сформулирована цель исследования, определены задачи, в полной мере соответствующие обозначенной цели. Также в данном разделе отражены научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования.

В главе 1, представляющей собой обзор литературы, проанализирована актуальная научная информация по теме исследования, опубликованная в авторитетных отечественных и зарубежных источниках. В обзоре литературы акцентированы те аспекты, которые впоследствии явились центральными в процессе планирования и проведения настоящей диссертационной работы. Четкость построения литературного обзора и объем охваченной информации позволяют сделать вывод о владении автором информацией по теме исследования на высоком уровне. Содержащаяся в данной главе информация позволяет аргументированно обосновать актуальность проведенного исследования.

В главе 2 подробно изложен дизайн исследования, а также четко описаны методы диагностики, использованные в процессе проводимой работы.

На первом этапе в данной работе было проанализировано 60 программ овариальной стимуляции у доноров ооцитов и 84 цикла ИКСИ у реципиентов.

На первом этапе исследования для проведения сравнительной эффективности овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла 30 донорам ооцитов была последовательно проведена стимуляция овуляции в фолликулярную и лютеиновую фазу цикла

Таким образом, одному и тому же донору была проведена овариальная стимуляция дважды. Первый раз – в фолликулярную фазу, повторно – через 3-6 месяцев в лютеиновую фазу с последующим оплодотворением и переносом эмбрионов реципиентам в криоцикле.

На следующем этапе исследования, с целью сравнения эффективности программы ЭКО при использовании витрифицированных и нативных яйцеклеток, было произведено сравнение между I группой (n=30) доноров ооцитов, прошедших овариальную стимуляцию в фолликулярную фазу цикла, и той же группой доноров Ia (n=30), но прошедших овариальную стимуляцию в третий раз через 3-6 месяцев также в фолликулярную фазу цикла с последующей криоконсервацией ооцитов.

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 частоту анеуплоидий в зависимости от фазы менструального цикла, в которой проводилась стимуляция овуляции..

В главе 3 представлены результаты собственного исследования. Приведена подробная клинико-anamnestическая характеристика всех исследуемых женщин.

В ходе 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.

При изучении гормонального профиля было показано, что высокие концентрации прогестерона в сыворотке крови, сопровождающие овариальную стимуляцию в лютеиновой фазе менструального цикла, не оказывают негативного влияния на параметры оогенеза у доноров, а также раннего эмбриогенеза и ploидности blastоцист у реципиентов, что подтверждено одинаковой частотой наступления клинической беременности, прогрессирующей беременности и частотой живорождения.

Так же важным аспектом исследования было сравнение эффективности 2D и 3D – эхографии. Было продемонстрировано, что в условиях мультифолликулярного роста, использование 3D-объемной эхографии обладает большей диагностической точностью и объективностью при проведении фолликулометрии, что позволяет получить большее количество зрелых ооцитов.

Особого внимания заслуживает сравнение эффективности программ ЭКО донор-реципиент с использованием нативных и витрифицированных ооцитов. Было выявлено, что применение нативных яйцеклеток является более эффективным, чем витрифицированных. Частота оплодотворения, количество полученных blastоцист, blastоцист высокого качества и частота наступления беременности была статистически значимо выше при использовании нативных ооцитов.

В главе 4 представлено сопоставление результатов собственного исследования с имеющимися по изучаемой тематике данными мировой научной литературы. Как можно отметить, заключения, сделанные по результатам настоящей диссертационной работы, подтверждают некоторые опубликованные данные других исследователей.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, конкретны, доказательны, тезисно и при этом емко отражают суть и основное содержание диссертации, представляют практический интерес.

Автореферат содержит все необходимые разделы, в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы. В нем обозначены цель и задачи исследования, емко описан его дизайн, отмечены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Опубликованные по теме диссертации статьи надежно подтверждают результаты, полученные в ходе диссертационного исследования.

Общая оценка работы положительная. Принципиальных замечаний по содержанию либо оформлению диссертации нет. Единственное, в обзоре литературы приведены 2 рисунка, в подписях к которым не указаны авторы и источники, однако это не умаляет безусловных достоинств работы.

В качестве дискуссии, прошу ответить на следующий вопрос: учитывая долю эуплоидных бластоцист, составляющую по Вашим данным 65-70%, имеет ли смысл проводить ПГТ-а при проведении протоколов с использованием донорских ооцитов.

### **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 – повышение 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.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением  
вспомогательных репродуктивных  
технологий ФГБНУ «НИИ акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени  
Д.О. Отта»  
199034, г. Санкт-Петербург,  
ул. Менделеевская линия, д. 3,  
тел.: +7 (812) 328-23-61,  
e-mail: iagmail@ott.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна А.М. заверяю:**

Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О. Отта»  
кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна

«28» 12 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3, тел. +7 (812) 328-23-61, e-mail: iagmail@ott.ru