

ОТЗЫВ
на автореферат 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

Благодаря достижениям в области технологии, совершенствованию методов диагностики и лечения онкологических заболеваний и повышению пятилетней выживаемости, на передний план постепенно выходит не только эффективность терапии, но и борьба с отдалёнными последствиями. Многие женщины репродуктивного возраста, пережившие онкологическое заболевание, сталкиваются с бесплодием или преждевременной недостаточностью яичников в результате гонадотоксичной химио- и лучевой терапии. Таким образом, любые данные, касающиеся защиты яичников и сохранения фертильности при лечении онкологических заболеваний, становятся крайне востребованными.

Методы, предлагаемые женщинам со злокачественными новообразованиями для сохранения репродуктивной функции, включают криоконсервацию эмбрионов, ооцитов, криоконсервацию и транспозицию яичников, а также введение агониста гонадотропин-рилизинг гормона. На сегодняшний день существуют исследования фертильности у пациентов с различными типами опухолей, утверждающие, что введение аГнРГ во время химиотерапии может снизить риск дисфункции яичников. Учитывая безопасность, неинвазивность и доступность препарата, использование аГнРГ кажется привлекательным вариантом. Однако, достоверно эффективность аГнРГ не установлена; нет исследований, уточняющих показания к применению различных методов сохранения фертильности, в том числе – у пациентов, получающих миелоаблативные режимы или длительную гормонотерапию.

В результате проведённой работы разработан и внедрён в клиническую практику алгоритм дифференцированного подхода к сохранению

репродуктивной функции и репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых пациенток с онкологическими заболеваниями.

Ключевой раздел диссертационной работы посвящён выявлению факторов, являющихся прогностическими для сохранения или потери репродуктивной функции, доказано отсутствие протективного эффекта агониста гонадотропин-рилизинг гормона для сохранения овариального резерва.

Полученные при анализе данных коэффициенты для расчёта риска развития преждевременной недостаточности яичников при использовании дают разницу в частоте ПНЯ равной 50% в группе высокого риска и 3,41% - в группе низкого риска. Установлено снижение овариального резерва после проведения химиотерапии у всех пациенток вне зависимости от группы риска и рассчитана скорость его снижения. Приведённые данные позволили сформировать единый подход к сохранению фертильности.

Автореферат диссертационной работы Антух Ирины Евгеньевны написан согласно традиционному плану, отражает в полном объеме информацию о проведенном исследовании. Цель и задачи не противоречат полученным оригинальным данным, выводы и практические рекомендации логично сформулированы на основании наиболее значимых результатов проведенного исследования. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют оценить диссертацию Антух Ирины Евгеньевны, выполненную на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности», как законченное научно-квалификационное исследование, решающее важную задачу в области акушерства и гинекологии – повышение эффективности сохранения репродуктивной функции онкологических больных и разработка дифференцированной тактики предотвращения бесплодия. Диссертационная работа «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения

фертильности» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Антух Ирина Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Генеральный директор
АО «Международный центр
репродуктивной медицины»
президент ООО «Российская ассоциация
репродукции человека» (РАРЧ)

*Заверено от имени персонала
Директор по персоналу
Ирина Валентиновна (И.В.)*



доктор медицинских наук, профессор Корсак Владислав Станиславович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Корсака В.С. заверяю:

«03» 03 _____ 2023 г.

197350, г. Санкт-Петербург, пр. Комендантский, д. 53, корп. 1, лит. А, пом. 19Н

+7 (812) 327-19-50, e-mail: ivf@mcrm.ru

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ
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

Высокая частота онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста обуславливает высокую потребность в создании единой тактики лечения, способной учесть репродуктивные планы и существующие возможности сохранения фертильности для каждой из пациенток. На данный момент стандартом сохранения фертильности у молодых пациенток является криоконсервация ооцитов и эмбрионов. Однако, данный метод может быть доступен не для всех пациентов, в связи с чем активно исследуются иные меры по сохранению репродуктивной функции. К примеру, Европейское сообщество медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology) и Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology) рекомендуют использовать агонисты ГнРГ для медикаментозной защиты яичников.

Согласно результатам некоторых исследований (Zhong 2019, Lambertini 2018, Moore 2015), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона могут снижать частоту преждевременной недостаточности яичников и способствуют более быстрому восстановлению менструального цикла. Однако данные об эффективности агонистов ГнРГ для сохранения функции яичников противоречивы и получены в основном в группах рака молочной железы. Кроме того, отсутствуют критерии назначения медикаментозной защиты яичников (за исключением случаев, когда применение агонистов показано в связи с самим новообразованием) или для обоснования выбора других методов сохранения фертильности.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Антух Ирины Евгеньевны не вызывает сомнений, так как она посвящена проблеме гонадотоксичного воздействия противоопухолевой лекарственной терапии на яичники онкологических пациенток и разработке дифференцированного подхода к сохранению репродуктивной функции при лечении злокачественных новообразований, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Автореферат диссертационной работы Антух Ирины Евгеньевны построен согласно традиционному плану. Цель и задачи находятся в полном соответствии с полученными автором оригинальными данными. На основании наиболее значимых результатов проведённого исследования логично сформулированы выводы и практические рекомендации.

В работе подробно представлены клиничко-лабораторные и онкологические характеристики пациенток репродуктивного возраста. Установлены воздействие химиотерапии и частота потери репродуктивной функции при лимфоме Ходжкина, неходжкинских лимфомах, раке молочной железы; прослежено влияние клинических и лабораторных показателей на вероятность потери функции яичников, в том числе показано отсутствие протективного действия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Определены ключевые прогностические показатели сохранения фертильности: возраст менее 28,5 лет, уровень АМГ менее 2,45 нг/мл, умеренная гонадотоксичность полихимиотерапии, отсутствие показаний к проведению трансплантации стволовых клеток или долгосрочной гормонотерапии. Данные показатели были использованы для создания математической модели предикции ПНЯ и на основании неё - практического алгоритма дифференцированного

подхода к сохранению репродуктивной функции и репродуктивного материала с выделением групп высокого и низкого риска потери функции яичников.

Впервые автором отслежены долгосрочные исходы сохранения фертильности для пациенток с различным риском потери репродуктивной функции и рассчитана прогностическая скорость снижения и потери репродуктивной функции после химиотерапевтического лечения. Доказано значимое снижение овариального резерва у всех пациенток, получавших химиотерапию, а у женщин с диагнозом «рак молочной железы» - установлена критическая для репродуктивной функции степень снижения овариального резерва в подавляющем большинстве случаев.

Научная новизна и практическая значимость проведённой работы не вызывают сомнений. Внедрение результатов в клиническую практику, лекционный и научный материал соответствует содержанию диссертационной работы и произведено в должном объёме. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленные в автореферате диссертационной работы данные отражают её важное научно-практическое значение и позволяют оценить научную диссертацию Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» как законченную научно-квалификационную работу, способствующую решению задачи сохранения репродуктивной функции при онкологических заболеваниях в репродуктивном возрасте, имеющей высокое значение для развития здравоохранения.

Диссертация «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности»

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

До недавнего времени вопрос фертильности не затрагивался рутинно в процессе лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Тем не менее, эффективность терапии за последнее время значительно возросла, а возраст первичного диагностирования снизился для большинства онкологических заболеваний, что закономерно приводит к высокой заинтересованности как врачей, так и пациентов в сохранении репродуктивной функции. Возникновение столь важного для пациентов вопроса на стыке двух специальностей – онкологии и гинекологии – привело к возникновению нового понятия онкофертильности, сформировавшего целое направление в современной медицине.

Сохранение репродуктивной функции – один из важнейших аспектов ведения пациентов со злокачественными новообразованиями, так как его результат сильно влияет на здоровье и качество жизни. Существующие профилактические меры зачастую не могут быть предприняты у всех пациентов и во всех медицинских учреждениях. Поэтому в нашей стране медикаментозная защита яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона офф-лейбл уже получило некоторое распространение как неинвазивная и хорошо переносимая альтернатива, особенно у тех пациентов, которые в связи с противопоказаниями или по иным причинам не могут сохранить генетический материал.

Тема возможной потери функции яичников и бесплодия после проведения противоопухолевой лекарственной терапии довольно сложна из-за недостатка прогностической информации. Частота потери функции яичников зависит от множества факторов (вида, объёма, продолжительности

химиотерапии, возраста пациента), и на данный момент нет общепринятого алгоритма действий, позволившего бы оценить этот риск в зависимости от вышеупомянутых факторов. В связи с этим диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» является чрезвычайно актуальной.

Практическая и теоретическая значимость работы оценивается полученными научными данными о гонадотоксичности различных комбинаций, стандартно используемых для лечения лимфом. Установлена частота потери репродуктивной функции в данной когорте пациенток и отмечено отсутствие протективного действия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона для сохранения яичников.

Впервые была определена скорость потери овариального резерва с течением времени после проведения химиотерапии. Анализ позволил выделить наиболее важные для сохранения фертильности факторы – возраст начала лечения, уровень АМГ, гонадотоксичность и длительность терапии.

Полученные данные позволили доказать, что снижение овариального резерва после проведения химиотерапии наблюдается у всех пациенток вне зависимости от восстановления менструального цикла и является значительным. Основываясь на собственных данных, автор предложил математическую модель для определения степени риска потери репродуктивной функции. В процессе исследования разработана персонафицированная тактика для планирования лечения онкологических больных с учётом рисков для фертильности и репродуктивных планов.

Согласно представленным в автореферате данным, диссертационное исследование Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на актуальную тему и обладающим необходимым уровнем новизны и практической значимости,

способствующим решению проблемы сохранения репродуктивной функции онкологических больных в сфере акушерства и гинекологии, и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Антух Ирина Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Заведующая онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии)
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-
биологического агентства России»

Кандидат медицинских наук  Олейникова Ирина Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-
биологического агентства России»

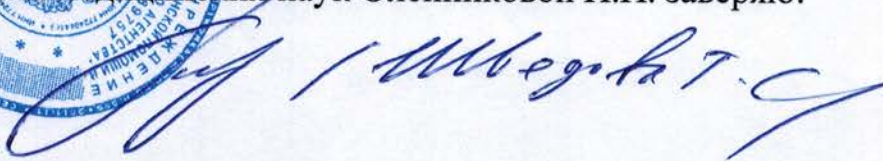
115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

+7 (495) 145-60-51, e-mail: info@fnkc-fmba.ru

Подпись кандидата медицинских наук Олейниковой И.Н. заверяю:

Специалист по к





«01» _____ 03 _____ 2023 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Антух Ирины Евгеньевны на тему:

**«Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.**

Диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны посвящена актуальной теме - разработке принципов сохранения репродуктивной функции онкологических больных на основании оценки влияния гонадотоксичной противоопухолевой терапии на овариальный резерв пациенток.

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий повысило шанс пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе на реализацию репродуктивной функции и дало возможность сохранить генетический материал до проведения лечения. Появилось новое направление в медицине - онкофертильность, для полноценной реализации которой жизненно необходимы, исследованные в диссертационной работе Антух И.Е., единые алгоритмы принятия решений для применения того или иного метода сохранения репродуктивной функции пациентов, в зависимости от их индивидуальных характеристик, что позволяет прогнозировать перспективы и возможности для каждого конкретного пациента, последующей за лечением онкозаболевания реализации репродуктивной способности. Важной частью работы явилось также изучение клинической эффективности медикаментозной протекции репродуктивной ткани от повреждения методами лечения онкологического заболевания. На сегодняшний день отсутствует единое мнение об эффективности подобной защиты, что повышает важность этой научной работы.

В рамках исследования определены прогностические критерии восстановления или потери репродуктивной функции после лечения онкологического заболевания пациенток с гематологическими формами рака, дополнительно выявлено, что при раке молочной железы гонадотоксичность терапии приводит к потере или снижению репродуктивной функции у более чем 70% женщин, что существенно определяет тактику сохранения их репродуктивной функции.

Результатами научной работы показано, что использование медикаментозной защиты яичников во время проведения химиотерапевтического лечения не способствует сохранению овариального резерва. Этот исследованный факт помогает существенно оптимизировать подход к попытке сохранения фертильности, снизить общую стоимость лечения пациента и улучшить его качество жизни.

Практическим результатом выполненной диссертационной работы явилась разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма дифференцированного подхода к сохранению репродуктивной функции и репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых пациенток с онкологическими заболеваниями до и после химиотерапевтического лечения.

Автореферат диссертационной работы Антух И.Е. написан согласно традиционному плану, отражает в полном объёме информацию о проведённом исследовании. Научная новизна и практическая значимость проведённой работы не вызывают сомнений. Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа клинического материала в достаточном объёме и выборке. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленный автореферат позволяет считать, что исследование Ирины Евгеньевны Антух в виде диссертационной работы на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических

больных и тактика сохранения фертильности» является законченным исследованием, тема является актуальной и обладает необходимым уровнем новизны и практической значимости, полностью соответствует критериям, содержащимся в пункте 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Ирина Евгеньевна Антух заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Заместитель генерального директора
«ООО ЭКО центр» (клиника АльтраВита),
врач-акушер-гинеколог, специалист в области
репродукции, кандидат медицинских наук



Дмитриев Дмитрий Викторович

Подпись к.м.н. Дмитриева Д.В.
«заверяю»: Генеральный директор «ООО
ЭКО центр» (клиника АльтраВита), кандидат
биологических наук, старший научный
сотрудник кафедры биофизики МГУ им. М.В.
Ломоносова



Яковенко Сергей Александрович

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 4А.

тел. +7 (499) 123 9007

e-mail: dmitriev_d@altravita.ru

«  »  2023 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

Диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны, цель которой – анализ влияния на репродуктивную функцию различных типов химиотерапии в разных подгруппах пациенток при лечении злокачественных новообразований (гемобласты и солидные опухоли), оценка эффективности медикаментозной защиты яичников и составление практических рекомендаций по полученным данным, посвящена важной и актуальной теме.

Онкологические заболевания – это одна из основных причин смертности в мире, при этом по данным российских и международных исследований количество новых случаев заболеваний неуклонно растет. Значимую часть злокачественных новообразований диагностируют у женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что доля таких пациенток будет увеличиваться, учитывая существующую тенденцию на откладывание деторождения на поздний возраст при улучшении социально-экономических условий.

На данный момент онкологами разработаны и используются современные протоколы лечения, существенно увеличивающие выживаемость больных, в том числе женщин репродуктивного возраста. Однако не существует единой тактики лечения, отвечающей на запрос пациенток на сохранение репродуктивной функции. Кроме того, важно отметить, что из-за угрозы бесплодия часть женщин отказывается от оптимальной химиотерапии.

В своей работе Антух Ирина Евгеньевна последовательно и научно обоснованно ставила задачи и цели, проводила сбор и анализ данных, интерпретировала результаты. Итогом проделанной работы являются прикладные рекомендации, внедренные в клиническую практику Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Так же важно отметить, что при анализе полученных данных выявлены перспективные направления онкофертильности, требующие дальнейшего изучения для разработки более специфичных персонализированных подходов к сохранению репродуктивной функции.

Автореферат диссертационной работы Антух Ирины Евгеньевны написан согласно традиционному плану, отражает в полном объеме информацию о проведенном исследовании. Научная новизна и практическая значимость проведенной работы не вызывают сомнений. Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа клинического материала в достаточном объеме и выборке. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Данные, представленные в автореферате, позволяют считать, что диссертационное исследование Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на актуальную тему и обладающим необходимым уровнем новизны и практической значимости, решающим важную задачу, имеющую значение для медицины – разработка алгоритма для сохранения репродуктивной функции онкологических больных, и полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. №1539) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Антух Ирина Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Заведующая отделением химиотерапии гемобластозов
отдела гематологии и трансплантации костного мозга
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»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук

Тумян Гаяне Сепуговна

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

+7 (499) 324-24-24, e-mail: info@ronc.ru

Подпись доктора медицинских наук Тумян Г.С. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

«03» 03

2023 г.