

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
**члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора**  
**Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу**  
**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 исследования**

По данным онкологического сообщества (Злокачественные новообразования в России – заболеваемость и смертность в 2021 году) общее число зарегистрированных онкологических больных за 2021 год составило 3,9 млн, среди них число женщин репродуктивного возраста (от 15 до 44 лет) достигло 5 500. В настоящее время развитие клинической онкологии позволило добиться пятилетней выживаемости для пациентов от 15 до 44 лет практически в 80% случаев. Вместе с тем, лечение злокачественных новообразований часто сопровождается утратой фертильности из-за необратимого угасания функции яичников, что обуславливает значимость проблемы реализации репродуктивной функции у этого контингента больных. Возможность сохранения репродуктивной функции - задача, решаемая в рамках междисциплинарного консилиума с участием онколога, гинеколога-репродуктолога и пациентки.

Понятие «онкофертильности» было впервые применено менее 20 лет назад, и направление, родившееся на стыке онкологии и репродуктивной медицины продолжает активно развиваться. Для повышения эффективности сохранения фертильности у женщин с онкозаболеваниями, требуется проведение исследований, способных не только прояснить результативность и безопасность различных методов, но и разработать чёткие стандарты, регламентирующие показания для проведения наиболее действенных мероприятий у различных групп больных. Выбранная диссертантом тема исследования, а именно оценка влияния

полихимиотерапии на функцию яичников, прогнозирование потери / восстановления функции яичников после завершения лечения, а также эффективность медикаментозной защиты на время проведения химиотерапии является крайне актуальной и неизученной. Объект исследования – больные с гемобластозами и раком молочной железы составляют значительную часть молодых женщин, заболевших раком, которые хотят в дальнейшем сохранить свою репродуктивную функцию, что обуславливает социальную значимость рассматриваемой проблемы. Цель работы чётко сформулирована, задачи раскрывают поставленную цель исследования.

### **Научная новизна**

Автором были определены прогностические критерии потери репродуктивной функции после лечения злокачественных новообразований (возраст пациентки, состояние овариального резерва до начала лечения, длительность и токсичность проводимой химиотерапии). Показано, что применение депо агонистов гонадотропин-рилизинг гормона для медикаментозной защиты яичников во время проведения химиотерапевтического лечения не способствует сохранению овариального резерва у женщин с ходжкинскими, неходжкинскими лимфомами и раком молочной железы.

Описан процент потери репродуктивной функции после лечения лимфом и рака молочной железы.

Установлено снижение овариального резерва после лечения даже в случаях восстановления менструальной функции, прогностически определена скорость потери овариального резерва при высоком и низком риске преждевременной недостаточности яичников.

Показано, что при раке молочной железы гонадотоксичность химиотерапии и длительность последующего гормонального лечения

приводят к потере или снижению репродуктивной функции у более чем 70% женщин.

Данные проведенного исследования обосновали тактику ведения онкологических больных, способствующую сохранению их репродуктивной функции.

### **Практическая значимость**

При помощи метода логистической регрессии получена математическая модель для определения риска развития преждевременной недостаточности яичников после химиотерапии.

Дано обоснование предварительной криоконсервации репродуктивного материала у пациенток старше 28 лет, при уровне АМГ ниже 1,25 нг/мл, при планируемой трансплантации стволовых клеток костного мозга или гормонотерапии рака молочной железы.

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями.

Разработанный алгоритм, основные положения и выводы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 4 - в рецензируемых научных журналах, 2 публикации рекомендованы ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация имеет стандартную структуру, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа написана грамотно, хорошим литературным языком, иллюстрирована 11 рисунками, информация представлена в 30 таблицах.

Представленная во введении актуальность темы не вызывает сомнений. Чётко сформулированы цель и задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту сформулированы грамотно и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных по теме исследования. Автором описано влияние химиотерапии на функцию яичников, причины, приводящие к истощению яичников, и методы оценки овариального резерва. Рассмотрены особенности терапии при различных видах онкологических заболеваний и возможные показатели для прогнозирования восстановления репродуктивной функции. Подробно приведены различные методы внедрённых в повседневную практику и перспективных методов защиты яичников. Текст обзора освещает 103 источника литературы, из которых 96 – на английском языке.

Во второй главе дана характеристика пациенток, представлен дизайн исследования, объективные методы обследования – общеклинические, инструментальные и лабораторные. Работа выполнена с использованием современных методов обследования.

В третьей главе приведены клинико-anamnestические, лабораторные характеристики. У всех пациенток проведён тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного и онкологического анамнеза. Описана терапия, применяемая для лечения злокачественных новообразований в наблюдаемых группах, проанализировано её влияние на функцию яичников, представлена частота восстановления менструального цикла у больных с гемобластомами и раком молочной железы. Определены факторы, сопряжённые с восстановлением / потерей менструального цикла, подтверждённые статистическими методами, что позволило создать математическую

модель, прогнозирующую состояние репродуктивной системы отдельных пациенток после завершения химиотерапии. Впервые проведённое исследование показало, что агонисты гонадотропин-рилизинг гормона не способствуют сохранению функции яичников у пациенток, получающих полихимиотерапию.

Значительное внимание в работе уделено длительности восстановления менструального цикла и потере функции яичников с течением времени. Автором установлена скорость снижения овариального резерва, рассчитаны прогностические кривые потери функции яичников для групп высокого и умеренного риска. Отмечено критическое снижение овариального резерва у более чем половины пациенток, прошедших гормонотерапию рака молочной железы. В заключительной части главы приведён клинический алгоритм, позволяющий оптимизировать работу по сохранению фертильности у рассматриваемой когорты пациенток.

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

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны на тему «Влияние гонадотоксичной терапии на репродуктивную функцию онкологических больных и тактика сохранения фертильности» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии, а именно - репродуктивной медицины – персонификации подхода к сохранению

фертильности у женщин репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями.

Несомненная научная новизна, достоверность полученных на значительном объеме выборки материалов исследования, применение актуальных методов статистического анализа и высокая теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют заключить, что диссертационная работа Антух Ирины Евгеньевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант Антух Ирина Евгеньевна 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

Краснопольская Ксения Владиславовна

101000, г. Москва,  
ул. Покровка, д. 22А  
Тел.: +7 (495) 011-00-42  
<https://www.moniiag.ru/>

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

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»,  
доктор медицинских наук



«dd»

02

Никольская Ирина Георгиевна