

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Калугиной Аллы Станиславовны по диссертационной работе 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 темы исследования**

Диссертация Буняевой Е.С. посвящена решению мало изученной актуальной проблемы гинекологии и репродуктивной медицины – восстановлению фертильности и реализации репродуктивной функции у онкологических больных.

Онкологические заболевания органов репродуктивной системы, а также их тяжелое лечение, в том числе применение хирургических методов, химиолучевой терапии приводит к повреждению фолликулярного аппарата яичников, что негативно сказывается не только на способности реализовать репродуктивную функцию, но и на качестве их жизни. В связи с чем у пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы является актуальным вопрос о сохранении генетического материала до проведения лечения.

Выбор автором темы научного исследования обусловлен. Формирование такого нового направления в медицине, как «онкофертильность» сделало возможным достижение беременности у пациенток с онкологическими заболеваниями. Известно, что в настоящее время одной из основных тактик сохранения генетического материала, с возможностью достижения беременности в будущем является криоконсервация ооцитов и/или эмбрионов. Однако не всегда предоставляется возможным проведение овариальной стимуляции вследствие непосредственного гормонального влияния на органы репродуктивной системы.

Другой возможной и, в ряде случаев, единственной стратегией сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы является технология дозревания ооцит-кумулюсных комплексов в условиях *in vitro* (IVM).

Все вышесказанное делает диссертационную работу Буняевой Е.С. крайне актуальной и своевременной, поскольку позволяет приблизиться к решению проблемы сохранения генетического материала, реализации репродуктивной функции и улучшения качества жизни у женщин репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями.

### **Научная новизна результатов исследования**

Результаты настоящего научного исследования обосновали необходимость разработки технологии получения ооцит-кумулюсных комплексов из ткани удаленного яичника и методики дозревания незрелых ооцитов *in vitro*, оплодотворения, культивирования полученных эмбрионов. При этом автор оценила качество полученных эмбрионов по морфологическим и молекулярно-генетическим критериям, что позволило диссертанту определить критерии эффективности технологии IVM и выделить перспективную когорту пациенток для использования разработанной методики в клинической практике.

Благодаря исследованию были установлены определяющие эффективность технологии ОТО IVM характеристики: возраст, наличие в анамнезе резекции яичников, состояние овариального резерва, наличие опухоли яичника, ее размеры и морфотип, объем ткани яичника, предоставленной для выполнения технологии.

В представленной диссертации автор четко продемонстрировала что разработанная технология дозревания ооцитов, полученных из ткани яичника при условии хороших морфологических характеристик эмбриона не влияет на его плоидность по результатам ПГТ.



## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Целью данного научного исследования была разработка тактики ведения пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, желающих сохранить генетический материал и реализовать репродуктивный потенциал в будущем, а также клиничко-эмбриологических этапов программы *in vitro* созревания ооцитов, полученных в результате овариэктомии. Для достижения поставленной цели было разработано 6 задач, последовательное решение которых позволило получить соответствующие результаты, сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Общий объем исследования составил 120 пациенток с различными видами и стадиями онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, желающих реализовать репродуктивную функцию. Четко выделены критерии включения и невключения в исследование. Для решения поставленных задач использовались современные методы исследования, в том числе патоморфологическая диагностика и использование преимплантационного генетического исследования.

На первом этапе работы были проанализированы клиничко-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование. Для этого были сформированы две группы пациенток в зависимости от наличия поражения яичников. На первом этапе были проанализированы клиничко-анамнестические данные 120 пациенток и их влияние на развитие онкологического заболевания. Все пациенты были направлены онкогинекологом на консультацию к врачу-репродуктологу с целью сохранения генетического материала и выбора тактики реализации репродуктивного потенциала перед оперативным лечением.

На втором этапе оценивалась прогностическая значимость плотности фолликулов на гистологических срезах в зависимости от клинико-анамнестических особенностей пациенток.

На третьем этапе оценивались особенности *in vitro* дозревания ооцитов и предикторы программы IVF в зависимости от клинико-анамнестических и клинико-лабораторных показателей пациенток.

На четвертом этапе исследования, основываясь на полученные данные, были разработаны клинические рекомендации и алгоритм ведения пациенток с онкологическими заболеваниями, желающих реализовать репродуктивный потенциал после проведения основного лечения.

Большой объем проанализированного материала и использование современных статистических методов позволило достоверно установить жалобы, клинические, анамнестические и эмбриологические параметры, влияющие на исход программы IVM.

Объем проанализированного материала, использование современных методов исследования и статистической обработки позволяют утверждать, что научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, изложенные в работе Буняевой Е.С., достоверны и заслуживают доверия. Личный вклад автора заключается в планировании и проведении исследования, анализе результатов и адекватной статистической обработке, обобщении и сравнении с литературными данными, подготовке материалов к печати. Автором лично осуществлялось ведение пациенток на всех этапах исследования.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в т.ч. 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации. Материалы данного исследования неоднократно докладывались на научно-практических конференциях, в т.ч. с международным участием.



## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Диссертация Буняевой Е.С. является фундаментальным исследованием, результаты которого имеют не только научную ценность, но и важны для практического использования в рамках программы сохранения фертильности у онкологических больных.

Автором были определены основные предикторы успеха программ ОТО IVМ, в связи с чем определены оптимальные критерии отбора пациенток для проведения программ *in vitro* дозревания ооцитов.

Также диссертант определил наиболее эффективные среды с тенденцией к улучшенному дозреванию ооцит-кумулюсных комплексов, в связи с чем обоснованным является использовать определенных сред и дополнительное обучение эмбриологов.

Показано, что формирование бластоцист в программе ОТО IVМ не зависит от формы рака и поражения яичников, однако отмечено, что проведение химиолучевой терапии ухудшает исходы проведения разработанной технологии, в связи с чем рекомендовано ее проводить до химиолучевой терапии.

Своевременное проведение программы *in vitro* дозревания ооцитов с целью сохранения фертильности и дальнейшей реализации репродуктивной функции согласно предложенному автором алгоритму позволит оптимизировать технику и улучшить исходы проведения программы у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

### **Оценка содержания работы и ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 110 страницах, содержит все требуемые разделы, изложена грамотным литературным языком, иллюстрирована наглядным материалом – 14 таблицами и 35 рисунками. Автор проанализировал 94 научных работы по искомой теме.

Обзор литературы дает полное теоретическое представление о рассматриваемой проблеме. Приведены научные данные о эпидемиологии и распространенности онкологических заболеваний репродуктивной системы у пациенток репродуктивного возраста. Изложены сведения об основных современных подходах к диагностике и лечению гинекологического рака, в том числе опухолей яичников. Кроме того, дается представление о возможности проведения контролируемой овариальной стимуляции у данной когорты пациенток, методах криоконсервации и аутотрансплантации овариальной ткани. Подробно рассматривается опыт использования технологии дозревания ооцит-кумулюсных комплексов, хирургическим путем выделенных из ткани яичников и возможности применения данной технологии в различных группах пациентов.

В главе «Материалы и методы» подробно изложены методы исследования, применяемые в данной работе, выделены изучаемые группы пациентов на каждом этапе выполнения диссертации, приведены критерии отбора пациентов.

Наибольший интерес представляет глава «Результаты собственных исследований», которая имеет несколько разделов, выделенных в соответствии с задачами исследования. Как было сказано выше, автор проанализировал клинико-anamnestические показатели пациенток, благодаря чему была выявлена наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям у половины исследуемых пациенток.

Несомненно, большой заслугой данного этапа работы автора является определение целесообразности проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии эмбрионов, полученных в результате программы ОТО IVF.

Глава «Обсуждение» содержит анализ собственных полученных данных и сопоставление с результатами современных научных достижений в этой области репродуктивной медицины.



Выводы и практические рекомендации четкие, отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам.

Список литературы представлен в соответствии с требованиями.

Диссертация Буняевой Е.С. представляет собой законченный научный труд. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Буняевой Е.С. является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований клинически и научно изложена концепция сохранения фертильности у онкологических пациенток у женщин репродуктивного возраста, разработаны принципы ведения данной когорты пациенток, позволяющие эффективно проводить программу сохранения генетического материала с дальнейшей реализацией репродуктивной функции, оптимизировать тактику ведения данного контингента пациенток. Совокупность полученных результатов можно рассматривать как значительное достижение в области репродуктивной медицины. Результаты исследования Буняевой Е.С. имеют большое значение для практической деятельности акушеров-гинекологов, в частности репродуктологов и онкогинекологов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Буняевой Екатерины Святославовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г № 335, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 75), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и неонатологии  
лечебного факультета ФГБОУ  
ВО «Первый Санкт-  
Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. И.П. Павлова»  
Минздрава России, доктор  
медицинских наук, профессор



Калужина Алла Станиславовна

«20» 10 2023 года

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Калужиной А.С.  
заверяю:**

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. И.П. Павлова»  
Минздрава России, доктор  
медицинских наук, профессор



«20» 10 2023 года



Беженарь Виталий Федорович

197022, г. Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д.6, стр. 8  
Тел.: 8 (812) 338-78-53  
<https://www.1spbgmu.ru>