

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мартиросян Яны Ованнесовны на тему: «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.– «Акушерство и гинекология»

Раннее выявление и улучшение протоколов лечения значительно увеличили выживаемость больных онкологическими заболеваниями; так 5-ти летняя выживаемость при раке молочной железы у женщин в репродуктивном периоде составляет 90%. Вместе с тем, откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст, что характерно для современного общества, привело к тому, что у значительной части женщин рак диагностируется раньше, чем рождается первый ребенок, и эта тенденция, к сожалению, будет наблюдаться и в дальнейшем.

В этой связи, сохранение репродуктивного материала молодых женщин для отсроченного материнства является актуальной и крайне сложной проблемой современной медицины.

За последнее десятилетие накоплен определенный международный опыт, позволяющий делать обоснованные выводы и рекомендации для клинического применения. Тем не менее, вопросов, требующих решения больше, чем однозначных ответов, что обуславливает необходимость продолжения и активизации исследований в этом направлении.

Целью диссертационной работы являлась не только разработка дифференцированной тактики ведения пациенток с онкологическими заболеваниями, но и анализ эффективности модифицированных протоколов контролируемой овариальной стимуляции, независимых от фазы и дня менструального цикла.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Мартиросян Я.О. не вызывает сомнений.

Автореферат диссертационной работы Мартиросян Я.О. 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 сделаны на основании наиболее значимых результатов исследования.

Проведенная работа показала заинтересованность молодых пациенток, заболевших раком, в сохранении репродуктивного материала для отсроченного деторождения, медицинскую целесообразность этого направления с учетом онкологических характеристик, благоприятного прогноза выживаемости и излечения, современных репродуктивных технологий. Определена структура больных, нуждающихся в этом виде лечения. Продемонстрирована необходимость предварительной криоконсервации ооцитов/эмбрионов в программах ЭКО у онкологических больных. Исследование параметров фолликуло-стероидогенеза в течение индуцированного цикла при разных временных точках начала стимуляции позволило уточнить патогенетические аспекты фолликулогенеза, что может служить теоретическим обоснованием клинических методик проведения стимуляции яичников в разные дни менструального цикла.

Научная новизна и практическая значимость проведенной работы не вызывают сомнений.

Внедрение результатов исследования в практику соответствуют содержанию диссертационной работы.

Результаты исследования широко представлены на всероссийских и международных конгрессах, отражены и опубликованы в тезисах и статьях.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют оценить диссертацию Мартиросян Яны Ованнесовны, выполненную на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения» как законченную научно-квалифицированную работу.

Диссертация 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Мартиросян Яна Ованнесовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология».

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Стоматологического факультета федерального
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук

Цахилова Светлана Григорьевна

127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20, стр. 1
8 (495) 609 67 00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук Цахиловой С.Г. заверяю:

Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор

Васюк Юрий Александрович

«07 сентября» 2021 г.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мартиросян Яны Ованнесовны на тему: «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.– «Акушерство и гинекология»

На данный момент решение вопроса о защите репродуктивной функции от потенциального негативного воздействия химио- и лучевой терапии осложняется в первую очередь, отсутствием четких алгоритмов ведения пациентов, рекомендаций по применению тех или иных методов ВРТ.

Решение вопроса о наличии показаний для проведения программ, направленных на сохранение репродуктивного материала, лежит в плоскости мультидисциплинарного подхода. Определяющую роль играют перспективы долгосрочного выживания после лечения, характеристики онкологического процесса, а также степень гонадотоксичности предстоящего лечения. При этом, если женщина изначально имеет сниженные репродуктивные возможности в силу возраста, низких показателей овариального резерва, наличия гинекологических заболеваний и бесплодия в анамнезе, то это время может быть фатальным для ее дальнейших репродуктивных намерений, что еще раз подчеркивает необходимость совместного определения возможностей каждой пациентки для отсроченного деторождения.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Мартиросян Я.О. не вызывает сомнений.

Научная новизна проведенной работы заключается в комплексном исследовании исходов программ ВРТ, направленных на предварительный забор и криоконсервацию репродуктивного материала. Проведен детальный анализ характеристик онкологического процесса, определены критерии отбора пациенток на программы предварительного забора и сохранения

репродуктивного материала. Проанализированы наиболее частые показания для проведения программы ЭКО у этой группы пациенток

Прикладным результатом научной работы Мартиросян Я.О., ее клиническим завершением, стала разработка алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями.

Цели и задачи в диссертации Мартиросян Я.О. сформулированы четко и в полном объеме раскрывают исследуемую проблему онкофертильности. Автореферат написан традиционно, и в полной мере передает содержание основных разделов диссертационной работы. Автором самостоятельно набран внушительный клинический материал. Количество пациентов, включенных в исследование, и объем проведенного обследования достаточен для установления статистически достоверных закономерностей. Выводы, сделанные автором, отражают суть работы, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации можно рассматривать в качестве важного вклада в клиническую деятельность каждого врача акушера-гинеколога. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 7 публикаций – в рецензируемых научных изданиях ВАК России. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научно-практических конференциях.

Данные, представленные в автореферате, позволяют считать, что диссертационная работа Мартиросян Яны Ованнесовны на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», является законченным научно-квалификационным трудом, что отвечает 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Мартиросян Яна Ованнесовна

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология».

Доктор медицинских наук, профессор
Генеральный директор
ООО Клиника профессора Здановского



В.М. Здановский

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.М. Здановского заверяю
Главный врач
ООО Клиника профессора Здановского

В.Л. Гордеева

«25» июня 2021 г.

115191, г. Москва, Холодильный переулок, дом 2, стр. 2
Тел: 8 (495) 633-10-03
E-mail: zdan@list.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мартиросян Яны Ованнесовны на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология»

Социальная значимость нового и актуального для репродуктивной медицины направления «онкофертильность» подтверждается все более возрастающей частотой встречаемости онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста.

Достижения репродуктивной медицины и технологий криоконсервации обеспечивают реальную возможность отсроченного деторождения у больных онкологическими заболеваниями. Если на первых этапах, по мнению некоторых авторов, методики предварительной криоконсервации носили больше характер психологической поддержки молодых больных, т.к. частота востребованности сохраненного материала не превышала 10%, то сейчас 35% пациенток возвращаются для реализации репродуктивной функции.

Эта цифра непременно будет расти, что делает сохранение репродуктивного материала онкологических больных клинически значимым направлением медицины.

В результате проведенного исследования разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в предварительном заборе и криоконсервации репродуктивного материала.

Ключевой раздел диссертационной работы был посвящен изучению характера стероидо-, оо- и эмбриогенеза при стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла, а также при контролируемой овариальной стимуляции с использованием ингибиторов ароматазы.

Исследование параметров фолликуло-стероидогенеза в течение индуцированного цикла позволило уточнить патогенетические аспекты фолликулогенеза, что может служить теоретическим обоснованием клинических методик проведения стимуляции яичников в разные дни менструального цикла.

Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа клинического материала достаточного по объему и репрезентативности. Использование современных методов обследования и применение адекватных методов статистического анализа полученных данных позволяют заключить, что представленная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, а ее результаты являются достоверными и не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, хорошо аргументированы, логично вытекают из содержания выполненной работы. Они полностью отражают поставленные задачи, целиком основаны на полученных автором результатах диссертационного исследования.

Материалы исследования представлены в 11 научных работах, из которых 7 публикаций – в рецензируемых научных изданиях ВАК России. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научно-практических конференциях. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Данные, представленные в автореферате, позволяют считать, что диссертационная работа Мартиросян Яны Ованнесовны на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», является законченным научно-квалификационным трудом, что отвечает 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Мартиросян Яна Ованнесовна

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)
доктор медицинских наук, профессор

Корсак Владислав Станиславович

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

«14» июль 2021 г.



197350, Санкт-Петербург, пр. Комендантский,
д. 53, корп. 1, лит. А, пом. 19Н.
Тел: (812) 327-19-50
E-mail: ivf@mcrm.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мартиросян Яны Ованнесовны на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология»

На сегодняшний день химиотерапия является одним из основных и интенсивно развивающихся методов лечения онкологических заболеваний. Проведение противоопухолевой терапии основано на неспецифическом воздействии клеточных ядов на процесс митоза, которое особенно заметно в популяциях быстроделющихся клеток с активной репликацией ДНК. Помимо опухолевых клеток, к быстроделющимся и, соответственно, подверженным максимальному повреждению, относятся также клетки костного мозга, пищеварительного тракта, кожи и её придатков, а также половые клетки. Приблизительно у 2/3 пациенток, прошедших химиотерапевтическое лечение, впоследствии диагностируется преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). В отличие от других видов быстроделющихся клеток, ооциты не регенерируют, поэтому повреждённый овариальный резерв не восстанавливается.

До 30% женщин моложе 20 лет не восстанавливают менструальный цикл после проведённой полихимиотерапии; в то же время у женщин старше 30 лет частота данного осложнения достигает уже 80%. Необходимость откладывать реализацию репродуктивной функции на несколько лет (иногда до 5-10) после лечения при некоторых видах опухолей также вносит вклад в увеличение распространённости бесплодия среди таких пациенток.

Несомненным является необходимость решения вопросов предварительного забора и криоконсервации репродуктивного материала (ооцитов и/или эмбрионов) с целью отсроченного деторождения у пациенток с онкологическими заболеваниями.

Таким образом, актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Мартиросян Я.О., не вызывает сомнений.

Ключевыми моментами определения показаний для стимуляции яичников в программах ВРТ явились онкологические данные, высокий риск потери репродуктивной функции, состояние овариального резерва, дающее возможность получить ооциты, молодой возраст женщины и ее осознанное желание сохранить свой биологический материал.

Непреложным условием проведения программ ВРТ, направленных на сохранение репродуктивного материала онкологических пациенток, является разрешение онкологов, которые определяют стадию заболевания и перспективы выживаемости пациенток. Эти условия в полной мере соблюдены в диссертационной работе.

Научная новизна настоящего диссертационного исследования заключается в разработке и оценке эффективности протоколов контролируемой овариальной стимуляции с любого дня менструального цикла – random-start протоколов, а также в анализе особенностей стероидогенеза и оогенеза в индуцированных циклах с использованием ингибиторов ароматазы.

Необходимость модификации протоколов стимуляции у онкологических больных объясняется urgentностью ситуации, когда онкологи направляют больную, не учитывая день ее менструального цикла и определяя срок лечения 12-14 днями до начала химиотерапии.

Вынужденность ситуации привела к формированию нового направления в репродуктивной медицине и породила интерес к осмыслению и пересмотру сложившихся представлений о эндокринной регуляции фолликулогенеза и овуляции.

В диссертационной работе предложено патогенетическое обоснование возможности проведения овариальной стимуляции с любого дня менструального цикла.

Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа клинического материала, собранного автором, достаточного по объему и репрезентативности (после обследования 296 больных были отобраны 140 пациенток, которым было возможно проведение программ ВРТ). Использование новейших методов обследования, продуманный дизайн исследования и применение целесообразных методов статистического анализа полученных данных позволяют заключить, что представленная диссертация выполнена на высоком научном уровне, а ее результаты являются актуальными, достоверными и не вызывают сомнений.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, в достаточной мере аргументированы, логично вытекают из содержания выполненной работы. Они полностью отражают поставленные задачи, целиком основаны на результатах собственных исследований автора, соотнесенных с актуальными современными литературными данными.

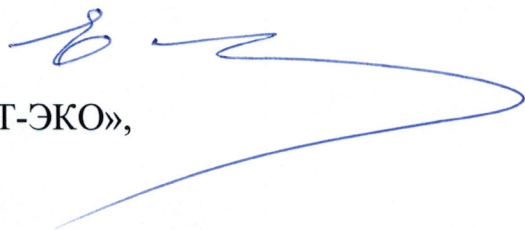
Материалы диссертации изложены на 137 страницах машинописного текста.

Материалы исследования представлены в 11 научных работах, из которых 7 публикаций – в рецензируемых научных изданиях ВАК России. Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на международных и российских конференциях и конгрессах.

Автореферат дает достаточно полное представление о диссертационной работе и позволяет заключить, что работа Мартиросян Яны Ованнесовны на тему «Сохранение репродуктивного материала онкологических больных: отбор пациентов и тактика ведения», является законченным научно-квалификационным трудом, что отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с

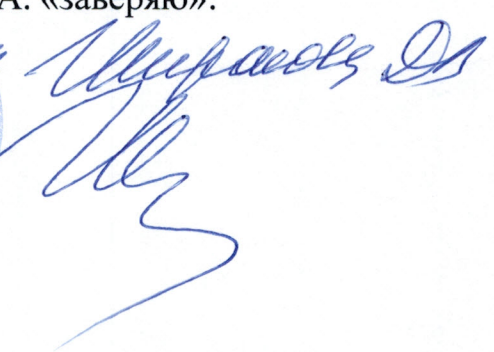
изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Мартиросян Яна Ованнесовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Генеральный директор
Клиники репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО»,
доктор медицинских наук,
Калинина Елена Андреевна



Подпись доктора медицинских наук Калининой Е.А. «заверяю»:

«05 09 _____ 2021 г.



ООО «МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АРТ-ЭКО»
КЛИНИКА РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ
119435, Москва, Большой Саввинский пер,
д.12, стр.16. (495) 665-79-09 доб. 2448
Тел: +7(495)665-79-09
E-mail: clinic@art-ivf.ru