

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН  
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу  
Михайловой Нины Дмитриевны на тему «Оптимизация лечения  
бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников путем  
использования персонифицированных программ вспомогательных  
репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности**

### **3.1.4. Акушерство и гинекология**

#### **Актуальность исследования**

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) рассматривается как полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами и является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. СПЯ, безусловно, является фактором риска развития бесплодия и значимая часть женщин с таким диагнозом по-прежнему вынуждена прибегать к лечению методами ВРТ для реализации репродуктивной функции.

Современные тенденции диктуют необходимость персонифицированного подхода к лечению пациентов, это касается и репродуктивной медицины. Лечение пациенток с СПЯ в программах ВРТ связано с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников – данная проблема решается заменой триггера и сегментацией цикла, а также с получением большего количества ооцитов по сравнению с нормальным овариальным резервом. В то же время, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на большее количество, зачастую при данном синдроме страдает качество ооцитов.

Тем не менее, в литературе недостаточно освещены особенности лечения бесплодия у пациенток с СПЯ в программах ВРТ в зависимости от фенотипа. Отдельный интерес представляет вопрос целесообразности проведения преимплантационного генетического тестирования у данной категории пациенток.

Принимая во внимание ухудшение качества ооцитов при СПЯ, научный интерес представляет исследование фолликулярной жидкости. Определение аминокислотного состава в фолликулярной жидкости, а также в плазме крови, исследование наличия корреляционных связей с результатами эмбриологического этапа, также является перспективным для дальнейшего исследования патогенеза СПКЯ.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Михайловой Нины Дмитриевны, посвященная оптимизации лечения бесплодия у больных с СПЯ путем использования персонифицированных программ ВРТ, представляется актуальной и имеет значимость для современного здравоохранения.

#### **Научная новизна**

Автором были определены клинические особенности фенотипов СПЯ в программах ВРТ, особенности исходов данных программ в зависимости от фенотипа СПЯ, что позволило определить фенотип А как наиболее сложный в лечении бесплодия и наименее результативный как на этапе овариальной стимуляции, так и на этапе переноса эмбриона в полость матки.

Проанализирована целесообразность применения ПГТ-а у пациенток с различными фенотипами СПЯ – для фенотипа А проведение ПГТ-а позволяет снизить репродуктивные потери в первом триместре беременности. Установлено, что в позднем репродуктивном возрасте для пациенток с бесплодием и СПЯ, эффективность программ ВРТ обусловлена не показателями овариального резерва, а качеством получаемых ооцитов, в связи с чем целесообразно проведение ПГТ-а вне зависимости от фенотипа СПЯ.

При анализе аминокислотного профиля были зафиксированы изменения аминокислотного состава в фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ, а также рассчитаны корреляционные связи между уровнями аминокислот в плазме крови и фолликулярной жидкости и результатами овариальной стимуляции. Построены модели логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови и фолликулярной жидкости, сопряженные с клинико-лабораторными характеристиками СПЯ.

### **Практическая значимость**

По результатам проведенной работы диссертантом разработана и предложена тактика ведения пациенток с бесплодием и СПЯ в программах ВРТ, подтверждена актуальность определения фенотипа СПЯ на этапе подготовки пациенток к лечению. Продемонстрирована необходимость проведения ПГТ-а эмбрионов у пациенток с СПЯ, имеющих фенотип А, что в 2 раза снижает частоту репродуктивных потерь в 1 триместре беременности. На основании проведенного исследования установлено, что пациентки с СПЯ старшей возрастной группы имеют более высокие показатели овариального резерва, большее количество ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом сопоставимых по возрасту, но частота анеуплоидных эмбрионов не различалась, что обуславливает необходимость проведения ПГТ-а эмбрионов у пациенток старшего возраста. Был предложен алгоритм персонифицированного ведения пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа и возраста для оптимизации и повышения эффективности программ ВРТ.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Данный алгоритм используется в клинической практике 1-го гинекологического отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.**

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в диссертационную работу, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. В тексте представлены 25 таблиц и 13 рисунков. Представленная актуальность не вызывает сомнений и основывается на современных результатах публикаций во всем мире.

Во введении развернуто и емко раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, четко определены основные цели и задачи работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен литературный обзор, в котором подробно анализируется достаточное количество современных научных исследований по теме диссертации. Автором описана эпидемиология, этиология и патогенез СПЯ, особенности и вариативность клинических проявлений синдрома в целом и для различных фенотипов СПЯ. Рассмотрены современные методы лечения СПЯ, в том числе особенности лечения бесплодия у пациенток данной категории методами ВРТ.

В обзоре использованы 95 отечественных и зарубежных источников литературы. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Данный раздел отражает дизайн исследования, объективные методы обследования пациенток – общеклинические, инструментальные и лабораторные, описаны особенности проведения программ ВРТ. Подробно описана технология определения аминокислотного профиля у пациенток в плазме крови и фолликулярной жидкости методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Достоверность исследования определяется грамотно составленным планом исследования, репрезентативностью выборки, использованием современных методов медицинской статистики.

В третьей главе представлен подробный анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных. Стоит отметить тщательный анализ особенностей овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в циклах ВРТ в зависимости от фенотипа СПЯ. Определен и проанализирован аминокислотный профиль у пациенток с СПЯ в плазме крови и фолликулярной жидкости, рассчитаны корреляционные связи с результатами эмбриологического этапа программ ВРТ. Построены прогностические модели логистической регрессии по уровням

аминокислот в плазме крови и фолликулярной жидкости, и клиническим параметрам. Изучена эффективность программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки в зависимости от фенотипа СПЯ. Разработан алгоритм персонализированного ведения пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа и возраста.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных соискателем результатов, проведено сопоставление с данными литературных источников. В данной главе обращает внимание логичный подход к представлению и анализу данных. Из полученных автором результатов логично вытекают выводы и практические рекомендации - четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам и целям исследования.

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит актуальность и степень разработанности темы исследования, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В плане научной дискуссии следует рассмотреть ряд вопросов, которые не уменьшают значимость диссертационной работы, а только подчеркивают интерес к ней:

1. Согласно КР МЗ РФ «Синдром гиперстимуляции яичников» (СГЯ) и «Женское бесплодие», пациенткам с избыточным овариальным резервом при овариальной стимуляции в программах ВРТ с целью профилактики СГЯ рекомендовано назначать низкие стартовые дозы гонадотропинов. В практических рекомендациях Вы указываете, что овариальную стимуляцию в программах ВРТ пациенткам с СПЯ рекомендовано проводить в протоколе с антагонистами ГнРГ, но пациенткам с фенотипами А и В необходимы более высокие дозы гонадотропинов и

более длительная стимуляция. Можно ли сделать вывод, что у пациенток с данными фенотипами риски СГЯ отсутствуют или как Вы профилактируете данное осложнение?

2. На основании проведенного Вами исследования уровни андростендиона и ДГЭА-С были выше у пациенток с СПЯ и фенотипом D по сравнению с группой контроля. Учитывая, что данный фенотип является неандрогенным, уточните, пожалуйста, уровни были выше, но находились в пределах референсных значений?

3. С учетом того, что полученные результаты изучения аминокислотного профиля не вошли в практические рекомендации, видите ли Вы перспективы и практическую значимость для определения аминокислотного профиля в плазме крови и/или фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Михайловой Нины Дмитриевны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников путем использования персонифицированных программ вспомогательных репродуктивных технологий» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии, а именно дифференцированный подход и повышение эффективности преодоления бесплодия у пациенток с СПЯ в программах ВРТ в зависимости от фенотипа.

По объему проведенного исследования, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Михайловой Нины Дмитриевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН, ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и репродуктологии  
им. Д. О. Отта»,  
заведующий отделом гинекологии  
и эндокринологии


 Ярмолинская Мария Игоревна

199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д.3  
Тел.: +7(495) 011-00-42  
<https://ott.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора,  
профессора РАН, Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и репродуктологии  
им. Д. О. Отта»,  
кандидат медицинских наук



 Пачулия Ольга Владимировна

«22» декабря 2023 года