

ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета на диссертацию Меркуловой Александры Игоревны на тему "Роль андрогенов и ингибиторов ароматазы в формировании персонализированного подхода к преодолению инфертильности у пациенток со "слабым" ответом яичников на стимуляцию", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации и ее связь с практическими проблемами здравоохранения

Овариальный ответ на стимуляцию, выражаемый в количестве полученных ооцитов, является независимым фактором успеха лечения и в то же время краеугольным камнем в программах экстракорпорального оплодотворения. И, хотя оптимальное количество яйцеклеток, полученных в результате трансвагинальной пункции в циклах ЭКО, по-прежнему остается предметом споров, общепризнанным является тот факт, что «слабый» ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами сопряжен с низкой эффективностью лечения, высоким риском его досрочного завершения и увеличением финансовых затрат.

Для пациентов с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом применима концепция “one more oocyte matters” (даже один дополнительный ооцит имеет значение). Так, Sunkara S.K. с соавторами было продемонстрировано, что получение трех вместо двух яйцеклеток на 25% увеличивает шансы на рождение ребенка в результате программы ЭКО. В значительной мере изменить характер ответа яичников на стимуляцию не представляется возможным, необходим отбор тех подходов, которые позволяют оптимизировать лечение, увеличив шансы на его успешное завершение. Такие подходы к оптимизации лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий, исходя из патогенетических особенностей, характерных для пациенток с «бедным» ответом яичников на

контролируемую овариальную стимуляцию, представляются целесообразными и обоснованными.

Андрогены участвуют в рекрутинге фолликулов в когорту растущих, осуществляют сенсибилизацию растущих фолликулов к гонадотропной стимуляции. Препараты на основе андрогенов такие, как ДГЭА и тестостерон, уже длительное время используются для подготовки к программам ЭКО у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом, но наличие преимуществ в назначении какого-либо из них на сегодняшний день остается дискутабельным вопросом. Также необходима оценка терапевтических возможностей использования ингибиторов ароматазы с целью повышения уровня эндогенных андрогенов, посредством подавления их конверсии в эстрогены.

Таким образом, работа Меркуловой Александры Игоревны, посвященная вопросам оптимизации лечения бесплодия посредством применения андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах ВРТ у наиболее сложной группы пациентов – с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом, несомненно, представляется актуальной и перспективной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной диссертационной работе впервые дано описание характера изменения ароматазной активности антральных фолликулов при прогнозируемом «слабом» ответе. На основе оценки степени которой предложен алгоритм выбора лечебной тактики.

Выполнен сравнительный анализ эффективности проведения адьювантной терапии тестостероном и дегидроэпиандростероном, а также контролируемой овариальной стимуляции с использованием ингибиторов

ароматазы со стандартным протоколом стимуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Впервые охарактеризовано изменение уровней таких стероидных гормонов, как андростендион, тестостерон и эстрадиол, не только в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости при применении ингибиторов ароматазы наряду с гонадотропинами в цикле контролируемой овариальной стимуляции. На основе анализа полученных данных гормонального исследования предложен новый способ оценки степени ароматазной активности преовуляторных фолликулов, также установлена его прогностическая ценность в отношении определения шансов на наступление беременности в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток со «слабым» овариальным ответом.

Практическое значение полученных результатов

Результаты выполненного исследования имеют значение как для науки, так и для практической медицины.

Практическое значение исследования состоит в том, что в рамках него был предложен метод оптимизации лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами. Представлено дополнение к обследованию в виде определения степени ароматазной активности антравальных фолликулов с целью выбора оптимальной, персонализированной тактики подготовки перед программой ЭКО и ее проведения. Данный подход не только повышает эффективность лечения бесплодия, но и позволяет избежать отсрочки в его начале и проведения необоснованной и неэффективной терапии.

Предложен новый предиктор наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток со «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами, определение которого является

дополнительным и значимым аргументом при принятии решения о смене тактики лечения в пользу использования донорских ооцитов.

Таким образом полученные результаты исследования позволяют оптимизировать клинический подход к преодолению бесплодия у пациенток с ожидаемым «слабым» овариальным ответом.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Диссертационная работа основана на репрезентативном клиническом материале, выполнена с использованием современных и высокоинформационных методов исследования.

В соответствии с четкими критериями включения и исключения обследовано более двухсот пациенток, которые составили четыре клинические группы в зависимости от выбранного подхода к проведению адьювантной терапии и протокола контролируемой овариальной стимуляции. Автором получены важные результаты, на основе которых сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации. При статистической обработке данных применены современные методы статистического анализа.

Достаточный объем наблюдений и проведенных исследований, применение современных методик обследования, адекватных поставленным задачам, всесторонняя статистическая обработка полученных результатов позволяют признать достоверность и обоснованность выдвигаемых автором научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация имеет традиционную структуру, представлена на 131 странице машинописного текста и включает в себя введение и шесть глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждением, выводы,

практические рекомендации) и список литературы. Библиографический указатель содержит 242 литературных источника, из которых 12 отечественных и 230 иностранных авторов. Диссертация проиллюстрирована 19 таблицами и 11 рисунками. Оформление соответствует требованиям ВАК Российской Федерации. Кроме русскоязычной версии, работа также имеет и англоязычный вариант.

Во введении отражено грамотное обоснование актуальности представленного диссертационного исследования, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и их апробация, указан личный вклад автора.

Представленный в первой главе обзор литературы соответствует теме диссертации. В нем соискатель отражает широкий спектр исследований, выполненных в мире по проблеме «слабого» ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами. Проводит детальный анализ имеющихся данных о роли андрогенов в функционировании женской репродуктивной системы, в частности в фолликуло- и оогенезе, с обоснованием их применения при прогнозируемом «слабом» овариальном ответе. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе отображен дизайн исследования, критерии включения и исключения из него. Подробно описаны использованные методы исследования, дано детальное описание метода лечения в каждой из исследуемых клинических групп. Всем пациентам проведено стандартное обследование, регламентированное приказом Минздрава РФ, а также осуществлены дополнительные лабораторные методы обследования: определение исходного уровня тестостерона и уровней эстрадиола, тестостерона и андростендиона в сыворотке крови и фолликулярной

жидкости в день выполнения трансвагинальной пункции фолликулов, произведен расчет коэффициентов ароматазной активности антравальных и преовуляторных фолликулов.

Третья глава представляет собой результаты собственных исследований. Представлена подробная клинико-анамнестическая характеристика женщин, принявших участие в исследовании. Произведен детальный сравнительный анализ клинических и лабораторных результатов в исследуемых группах, подкрепленный современными методами статистической обработки данных и иллюстрированный достаточным количеством рисунков и таблиц. Проанализированы и сопоставлены параметры протоколов контролируемой овариальной стимуляции, характер изменения уровней стероидных гормонов в сыворотке крови и ароматазной активности фолликулов в ходе цикла стимуляции, а также гормональный профиль фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов, характеристики оогенеза и раннего эмбриогенеза в исследуемых группах, представлены исходы программ ЭКО после применения ДГЭА, тестостерона и ингибитора ароматазы - летrozола. Выполнен сравнительный анализ уровней стероидных гормонов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в зависимости от исхода лечения в цикле экстракорпорального оплодотворения, позволивший предложить новый предиктор наступления беременности в программах ЭКО у пациенток со «слабым» овариальным ответом.

Глава «Обсуждение результатов» является важной с позиции подведения итогов и логично интерпретирует полученные данные. Автору удалось грамотно сопоставить основные результаты диссертационной работы с выводами других исследователей.

Выводы работы логично вытекают из собственных данных, полученных автором. Поставленные цель и задачи решены полностью. Практические рекомендации конкретно сформулированы и понятны.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» и в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Результаты диссертационной работы возможно применять в работе клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских ВУЗов и последипломном образовании специалистов акушеров-гинекологов.

Заключение

Представленная соискателем диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – оптимизации тактики преодоления бесплодия у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом на стимуляцию, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация Меркуловой Александры Игоревны на тему: «Роль андрогенов и ингибиторов ароматазы в формировании персонализированного подхода к преодолению инфертности у пациенток со "слабым" ответом яичников на стимуляцию» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Меркулова Александра Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 -

акушерство и гинекология. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент,

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и неонатологии Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
имени академика И.П. Павлова,

Медицинский директор ООО Российско-финская клиника «Сканферт»

191186, Санкт-Петербург,
Невский проспект, 24.
тел. +7 (812) 456-03-06

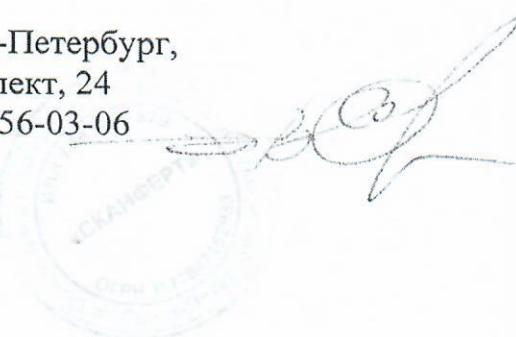
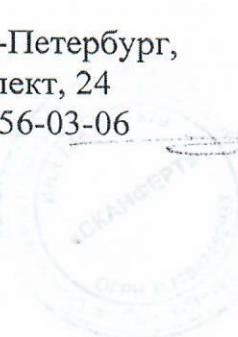


Калугина Алла Станиславовна

Подпись д.м.н, А.С. Калугиной «заверяю»:

Генеральный директор
ООО Российско-финской клиники «Сканферт»

191186, Санкт-Петербург,
Невский проспект, 24
тел. +7 (812) 456-03-06

Опарин Эдуард Валерьевич

Дата 2.02.2021