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

Диссертационное исследование Меркуловой А.И. посвящено актуальной проблеме преодоления бесплодия при прогнозируемом «слабом» овариальном ответе, являющейся одной из наиболее сложных и дискутабельных в репродуктивной медицине. Частота встречаемости «слабого» ответа в программах экстракорпорального оплодотворения составляет по различным данным от 9 до 24%. Данные многочисленных исследований, направленных на изучение большого количества предложенных подходов к повышению результативности лечения бесплодия при «слабом» ответе, носят противоречивый характер. Относительно тактики ведения таких пациенток мнение ученых едино только в двух вопросах:

1. данная когорта женщин весьма гетерогенна, в связи с чем необходима разработка персонифицированного подхода в лечении;

2. оптимизация программ ЭКО в таких случаях прежде всего должна быть направлена на получение максимально возможного количества ооцитов в зависимости от исходных показателей овариального резерва.

Необходимость назначения андрогенов пациенткам с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в представленных в литературе работах обосновывается тем, что с возрастом и при снижении овариального резерва происходит уменьшение продукции

33-06-16 10.02.2021 г.

андрогенов овариального происхождения, но не данными диагностики исходного андрогенодефицита, поскольку критерии его определения неоднозначны, а лабораторные методы не обладают достаточной чувствительностью. Потенцирующее действие андрогенов в процессах фолликулярного роста подтверждено рядом исследований, однако, результаты оценки эффективности их применения в программах ВРТ у пациенток со «слабым» ответом неоднозначны. Немаловажно, что в настоящее время отсутствуют и четкие клинические алгоритмы ведения данной категории больных. Таким образом, диссертационная работа Меркуловой А.И., посвященная вопросам формирования персонализированного подхода с использованием андрогенов и ингибиторов ароматазы к преодолению бесплодия у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом, несомненно, представляется актуальной.

Научная новизна исследования, полученных выводов и практических рекомендаций

Научная новизна рецензируемой работы заключается в создании оригинального подхода по оптимизации лечения бесплодия у пациенток с ожидаемым «слабым» овариальным ответом. В ходе исследования определен характер изменения степени ароматазной активности антральных фолликулов и роль оценки этого параметра при выборе лечебной тактики у пациенток со «слабым» ответом яичников. Предложен метод определения ароматазной активности преовуляторных фолликулов и установлена прогностическая значимость этого параметра в качестве предиктора наступления беременности в цикле ЭКО.

В представленной диссертационной работе впервые выполнен анализ изменения под влиянием ингибиторов ароматазы профиля таких стероидных гормонов, как андростендион, тестостерон и эстрадиол, от момента начала

контролируемой овариальной стимуляции до ее завершения на этапе трансвагинальной пункции фолликулов не только в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов.

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования сформулированы практические рекомендации по ведению пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами, включающие в себя определение показаний для назначения препаратов тестостерона и ингибиторов ароматазы; предложен новый предиктор наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения для данной категории больных.

Разработанные методы обследования и лечения внедрены в практику работы отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ Акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, а также в научную и учебную практику на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Основные результаты исследования, проведенного Меркуловой А.И., имеют значение для практического здравоохранения. Внедрение сформулированных автором практических рекомендаций позволит оптимизировать лечение бесплодия у пациенток со «слабым» овариальным ответом и избежать необоснованного назначения медикаментозных препаратов, влекущего за собой в том числе отсрочку в начале терапии.

Результаты диссертации нашли свое отображение в 6 печатных работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых ВАК научных журналах. Материалы исследования доложены и обсуждены на различных научных форумах.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем исследования представляется достаточным для получения статистически значимых данных, а методологическая часть соответствует основным требованиям, предъявляемым к научному исследованию. С целью выполнения поставленных задач произведено обследование 204 пациенток. Методика сравнительного анализа результатов проведенных клинических и лабораторных исследований представляется правильной. При выполнении работы были использованы современные высокоинформативные методы исследования, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность полученных результатов исследования и выводов. Представленные в работе выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, представленным в диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Представленные в работе 19 таблиц и 11 рисунков являются информативным иллюстративным материалом.

Введение посвящено описанию актуальности проблемы, из которого логично вытекает цель работы. Задачи исследования раскрывают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, данные об апробации научной работы четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Обзор литературы имеет аналитический характер и отражает современное состояние проблемы преодоления бесплодия при ожидаемом «слабом» ответе яичников на стимуляцию гонадотропинами. Изложены современные представления о роли андрогенов в функционировании женской репродуктивной системы. При этом цитируется достаточное количество материалов современной отечественной и зарубежной литературы, подтверждающих актуальность данной диссертационной работы.

Во второй главе подробно изложены критерии включения и исключения пациенток в исследование, дизайн и методы исследования. Для решения поставленных задач автор использовала комплексный подход на основе клинико-анамнестического, лабораторного, эхографического и микроскопического методов. Многоплановая статистическая обработка фактического материала позволила объективизировать полученные данные.

В третьей главе представлены данные собственных исследований соискателя. Дано подобное описание клинико-анамнестических характеристик пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом. На основе проведенного лабораторного обследования, сравнительного и корреляционного анализа полученных данных в исследуемых группах предложен не только клинический подход к повышению эффективности гонадотропной стимуляции и лечения в программе ЭКО с использованием андрогенов и ингибиторов ароматазы у пациенток со «слабым» ответом яичников, но и новый предиктор наступления беременности для данной категории больных.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов диссертационной работы, автор представляет подробный анализ и обобщение результатов проведенного исследования и сопоставляет их с данными мировой литературы.

Диссертация логична и последовательна по изложению. Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов исследования. Практические рекомендации актуальны и содержат основные предложения по клиническому применению полученных данных.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования.

Результаты представленной диссертационной работы могут быть внедрены в практическую деятельность отделений и клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях в области физиологии и медицины репродукции.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Представленное диссертационное исследование является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой предложен персонифицированный подход к лечению бесплодия с использованием андрогенов и ингибиторов ароматазы у одной из наиболее «сложных» категорий пациенток клиник и отделений репродукции – больных с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом.

Диссертация 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» 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, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Санкт – Петербургского государственного
педиатрического медицинского университета,
Николай Николаевич Рухляда

Дата 7.02.2021