

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 диссертационного исследования

Результатом применения экстракорпорального оплодотворения с целью лечения бесплодия в последние десятилетия стало рождение нескольких миллионов детей. Демографические последствия ЭКО реализовались во многих странах, где число новорожденных от женщин после ЭКО достигает 3-5%. Одним из важнейших факторов, определяемых положительный результат ЭКО, является оптимальный диапазон получаемых с целью оплодотворения ооцитов. У некоторых пациенток, несмотря на проводимую даже высокими дозами гонадотропинов контролируемую овариальную стимуляцию, удается получить лишь небольшое количество яйцеклеток, что сопряжено с низкими шансами на наступление беременности и рождение ребенка.

В обзоре литературы представлены современные сведения о причинах «слабого» ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами, роли андрогенов и овариальной ароматазы в стероидо- и фолликулогенезе, терапевтические подходы к преодолению «слабого» ответа яичников с использованием андрогенов и ингибиторов ароматазы. Анализируя литературные данные, автор приводит весомые аргументы актуальности продолжения исследований роли андрогенов в формировании «слабого» ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами, отмечая, что недостаточная эффективность предложенных ранее методов коррекции

дефицита андрогенов в большинстве случаев связана с отсутствием критериев оценки индивидуальных особенностей каждой пациентки.

Известно, что андрогены потенцируют действие фолликулостимулирующего гормона на рецепторы ФСГ и влияют, таким образом, на фолликуло- и оогенез в яичниках. С целью преодоления «слабого» овариального ответа на фоне андрогенной недостаточности предложено использовать фармакологические средства, повышающие уровень андрогемии. Однако, опубликованные результаты применения дегидроэпиандростерона, тестостерона и ингибитора ароматазы, подавляющего конверсию андрогенов в эстрогены, оказались весьма противоречивы, что возможно связано с недостаточной оценкой исходного андрогенного статуса у пациенток и применением универсального подхода к их назначению.

В связи с этим автор поставил перед собой цель оптимизировать результаты лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основе оценки влияния андрогенов и ингибиторов ароматазы на эффективность контролируемой овариальной стимуляции и разработки персонализированного подхода к их применению у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом на стимуляцию гонадотропинами.

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

Научные положения диссертации обоснованы, их новизна неоспорима. Научная ценность исследования заключается в создании персонализированного подхода к преодолению бесплодия у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом на стимуляцию посредством определения критериев назначения андрогенов и ингибиторов ароматазы, при которых выбор того или иного препарата обеспечивает

повышение показателей эффективности контролируемой овариальной стимуляции, эмбриологического этапа и/или клинической эффективности лечения.

Результаты диссертационного исследования представляют дополнительные научные сведения об особенностях изменения активности овариальной ароматазы как антральных, так и преовуляторных фолликулов при прогнозируемом «слабом» ответе, и влиянии этих показателей на основные параметры, отражающие эффективность программ ЭКО. Также в исследовании отражено изменение гормонального профиля как сыворотки крови, так и фолликулярной жидкости при применении ингибиторов ароматазы.

Оценка структуры и содержания работы

Работа изложена на 131 странице машинописного текста, проиллюстрирована 19 таблицами и 11 рисунками. Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК.

Во введении освещена актуальность исследования, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость. Отражены положения, выносимые на защиту, а также личный вклад автора.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературы по изучаемой теме. Проведенный анализ данных литературы обосновывает актуальность данного научного исследования. Методичное изучение современных подходов к преодолению «слабого» овариального ответа, а также влиянию андрогенов на репродуктивные процессы женского

организма являются основой для дальнейших научных и клинических изысканий.

Вторая глава диссертации – описание материалов и методов исследования. В ней подробно изложена методология исследования, использованные клиничко-анамнестический, гормональный, эхографический и микроскопический методы, представлено детальное описание проводимого лечения в исследуемых группах от этапа назначения адъювантной терапии, проведения контролируемой овариальной стимуляции до момента подтверждения клинической беременности. В исследование включены 204 пациентки с предполагаемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинов, которые составили 4 группы: контрольную (n=122) со стандартной программой КОС; группу (n=26), которой применен ингибитор ароматазы летрозол с 1 по 5 день КОС, и две группы, пациентам которых применены андрогенные препараты – трансдермально препарат андрогель в предшествующем КОС цикле (n=38) или дегидроэпиандростерон в течение трех месяцев предшествующих КОС (n=18).

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Автором описаны полученные клиничко-анамнестические данные, результаты лабораторных методов исследования, а также подробно изложены показатели эффективности овариальной стимуляции, эмбриологического этапа и результативности программ экстракорпорального оплодотворения в исследуемых группах пациенток с предполагаемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию.

Произведен качественный сравнительный анализ гормонального обследования перед началом КОС в программе ЭКО, уровней половых стероидных гормонов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости, активности овариальной ароматазы и осуществлен поиск взаимосвязанных показателей, оказывающих влияние на результат лечения в каждой из исследуемых групп. Полученные данные позволили предложить новый

прогностический фактор – показатель соотношения эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови, позволяющий оценивать вероятность наступления беременности у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом и определить «целевые» группы для выбора оптимально эффективного метода лечения, что представляет несомненную научную и практическую ценность выполненного исследования.

В четвертой главе представлен глубокий анализ и интерпретация полученных результатов в сопоставлении с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность полученных результатов, обоснованность и логичность выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнений.

Список литературы включает достаточное число отечественных и зарубежных источников. Оформление списка литературы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

Значение полученных результатов для науки и практики

Применение в клинической практике основных положений диссертационного исследования Меркуловой Александры Игоревны позволяет оптимизировать тактику преодоления бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом на стимуляцию гонадотропинами. Полученные автором в ходе исследования результаты способствуют формированию персонализированного подхода в выборе терапевтической тактики на этапе подготовки к проведению программ экстракорпорального оплодотворения и при контролируемой овариальной стимуляции, позволяя не только повысить эффективность проводимого лечения у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников, но и избежать клинически необоснованных назначений и временных затрат на применение неэффективных методик.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Проведен анализ достаточного числа обследованных женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию. Достоверность результатов исследования обусловлена адекватной статической обработкой полученных данных с использованием современных методов.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Сформулированные в диссертационном исследовании выводы и практические рекомендации внедрены в практику работы 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 представленного диссертационного исследования могут использоваться в практической деятельности клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, а также в учебной и научной деятельности.

Принципиальных замечаний к проведенному исследованию и оформлению работы нет.

Заключение

Представленное диссертационное исследование является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной для акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины задачи – оптимизации тактики преодоления бесплодия у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию посредством применения андрогенов и ингибиторов ароматазы.

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,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор учебно-методического отдела
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»,
Марина Анатольевна Тарасова

Дата 03.02.2021

