

## ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета на диссертацию **Нгуен Конг Туан** на тему  
**«Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора»**  
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность исследования обусловлена достаточно высокой частотой субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию гонадотропинами (43,3% по данным Human Fertilisation and Embryology Authority). К сожалению, в современной репродуктологии до настоящего времени не существует единого общепризнанного подхода оптимизации лечения бесплодия у пациенток с риском развития субоптимального ответа, несмотря на значительные успехи в лечении бесплодия посредством вспомогательных репродуктивных технологий в течении более чем четырех последних десятилетий. Отмечено, что частота имплантации, наступления беременности и рождения живыми детьми в циклах ЭКО/ИКСИ с субоптимальным ответом существенно ниже, чем у женщин, имеющих нормальный ответ яичников на стимуляцию овуляции. В отличие от слабого ответа, до сих пор количество научных исследований, целенаправленных на поиск методов преодоления бесплодия у когорты больных с риском развития субоптимального ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами оказалось единичным.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) – гликопротеин, который способствует пролиферации, дифференцировке и активации клеток линии гранулоцитов. Г-КСФ активно участвует в регуляции функции женской репродуктивной системы и его роль в процессе

фолликулогенеза была обнаружена. Г-КСФ улучшает эффективность стимуляции овуляции у пациенток с синдромом «лютеинизации неовулирующего фолликула». Исследования в последние десятилетия продемонстрировали позитивный эффект Г-КСФ в лечении бесплодия методом ЭКО/ИКСИ у женщин с повторными неудачами имплантации или тонким эндометрием.

Таким образом цель диссертационного исследования Нгуен Конг Туан – оптимизировать лечение бесплодия у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников на стимуляцию овуляции путем применения Г-КСФ представляет особую значимость.

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

Автором диссертационного исследования была впервые проведена комплексная оценка основных предиктивных факторов и разработана шкала прогнозирования развития субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию. Выявленная автором прямая корреляция между концентрацией Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и общим количеством полученных ооцитов, а также количеством зрелых ооцитов, что подтверждает позитивный эффект Г-КСФ в процессе фолликулогенеза у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом.

В ходе исследования достоверно доказано повышение эффективности контролируемой овариальной стимуляции при назначении Г-КСФ в качестве адьювантной терапии. Автор получил доказательства эффективности предложенной методики в исследуемой группе пациенток, получив достоверный рост частоты имплантации и наступления беременности по сравнению с контрольной группой.

### **Практическая значимость работы**





Автором разработан простой способ прогнозирования субоптимального ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию, позволяет широко ее использовать в клинической практике. Автором создан протокол контролируемой овариальной стимуляции с применением Г-КСФ в качестве адъювантной терапии, что способствует повышению результативности программ ВРТ у пациенток с риском развития субоптимального ответа яичников на гонадотропную стимуляцию.

Разработанный алгоритм оптимизации лечения бесплодия у женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников внедрен в практику работы отдела вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» и учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения поскольку в исследование проанализирован опыт лечения 808 пациенток. В ретроспективное исследование включено 706 пациенток, а в проспективное – 102 пациентки. Методы исследования соответствуют поставленным задачам, информативны и дополняют друг друга. Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием современных методик, а полученные результаты наглядно представлены в виде таблиц и рисунков. Научные выводы сформулированы в соответствии с поставленными в ходе исследования задачами, их обоснованность не вызывает сомнений.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, выводы,

практические рекомендации, список литературы. Материалы диссертационного исследования иллюстрированы 24 рисунками и 23 таблицами. Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК РФ, представлена также на английском языке.

Во введении обоснована актуальность данной работы. Автором сформулированы цель диссертационной работы и задачи, направленные на реализацию поставленной цели. Отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования. Сформулированы положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о личном вкладе автора и сведения об апробации диссертационной работы.

В первой главе диссертационной работы представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Дано представление о субоптимальном ответе яичников на стимуляцию. Автор определил возможные факторы риска развития субоптимального ответа, а также различные методы его преодоления. Дано описание общих характеристик Г-КСФ и его роль в репродуктивной медицине.

Во второй главе диссертации дано описание материалов и методов исследования. Отражен дизайн исследования, определены критерии включения и исключения исследуемых групп пациенток, а также описаны методы исследования. Представлены протоколы контролируемой овариальной стимуляции с и без использования препаратов Г-КСФ в качестве адьювантной терапии. Описаны статистические методы обработки полученных результатов.

Третья глава посвящена данным собственных исследований соискателя. По результатам сравнительного анализа клинико-anamnestических, лабораторных в ретроспективном исследовании выявлены значимые предиктивные факторы развития субоптимального ответа, а также основные характеристики протоколов ЭКО/ИКСИ с субоптимальным ответом на овариальную стимуляцию. В проспективном исследовании проведен подробный анализ клинико-anamnestических характеристик исследуемых



групп пациенток, а также дана детальная оценка результатов гормонального обследования. Произведен межгрупповой сравнительный анализ содержания Г-КСФ не только в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости. Более того, обнаружена автором прямая корреляция между уровнем Г-КСФ и количеством полученных и зрелых ооцитов. Дана детальная сравнительная характеристика показателей эффективности овариальной стимуляции, эмбриологического этапа лечения в программах ЭКО/ИКСИ и их результативности в исследуемых группах. Вместе с тем, определены автором факторы, значимо влияющие на результативность ЭКО, а также разработанный способ определения клинической эффективности программ ВРТ у данной когорты больных на основе оценки содержания Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости с морфологическими характеристиками эмбрионов.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ результатов, полученных автором с данными современной литературы по исследуемой теме. Произведено логичное обоснование полученных результатов на основе доказанных фактов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют сформулированным диссертантом задачам, обоснованы и логически вытекают из содержания работы.

Список литературы и его оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК.

#### **Замечания по диссертации.**

В целом, работа написана в классическом стиле, отличается последовательностью и логичностью изложения материала.

Имеющиеся неточности не имеют принципиального значения и не снижают качество выполненной научной работы. В работе содержатся несколько неудачных выражений и стилистических ошибок, которые можно отнести к опечаткам.



В процессе рецензирования возникает вопрос о значении некоторых предикторов сниженного ответа яичников в зависимости от возраста пациенток. Каково отношение автора к фактам, свидетельствующим о том, что уровень АМГ от  $< 2,56$  нг/мл и даже ниже 1 нг/мл у пациенток моложе 35 лет и старше 38 лет может существенно различное влияние на исход программы ВРТ и КОС в частности? Необходимо ли для молодых пациенток с уровнем АМГ ниже  $< 2,56$  нг/мл предлагать введение Г-КСФ.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе врачей клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий, а также для дальнейших научных исследований в области репродуктивной медицины.

### **Заключение**

Диссертация Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по оптимизация лечения бесплодия у наиболее встречаемой когорты пациенток – женщин с риском развития субоптимального ответ яичников на стимуляцию в программах ЭКО/ИКСИ.

Диссертация Нгуен Конг Туан на тему «Повышение эффективности программ ВРТ у пациентов с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения



ученных степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» соискатель Нгуен Конг Туан заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета  
генеральный директор  
ТОО «Международный Клинический  
Центр Репродуктологии «PERSONA»,  
академик НАН РК,  
доктор медицинских наук, профессор



**В. Н. Локшин**

Дата

13.09.2022.

Подпись проф. Локшина В.Н.  
заверено Мабеева А.Г.