

## **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**

Диссертационное исследование Нгуен Конг Туан посвящено актуальной теме в репродуктивной медицине – улучшение эффективности программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию. Частота встречаемости субоптимального ответа яичников в программах ЭКО оказалась высокой и составляет 43,3% по данным Human Fertilisation and Embryology Authority (Великобритания). В то же время известны сообщения о том, что частота наступления клинической беременности и рождения живых детей в программах ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом существенно ниже, чем у женщин, имеющих нормальный ответ на контролируруемую овариальную стимуляцию. Однако, в отличие от пациенток со слабым ответом, данные о детальных клинико-лабораторных характеристиках и показателях результативности программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом мало изучены, поскольку этой когорте пациенток не уделяется целенаправленное внимание как исследователей, так и клиницистов, и они нередко рассматриваются в одной группе с женщинами, имеющими нормальный ответ. В настоящее время не существует критериев диагноза, способов прогнозирования, а также

общепринятых методов преодоления субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию в программах ЭКО.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) - гликопротеин, который способствует пролиферации, дифференцировке и активации клеток линии гранулоцитов. Вместе с клетками иммунной системы, в синтезе Г-КСФ участвуют также клетки женской репродуктивной системы. Более того, его рецепторы обнаружены на клетках и тканях женских половых органов. Существуют литературные данные о том, что Г-КСФ участвует в регуляции фолликулогенеза. Г-КСФ способствует улучшению рецептивности эндометрия и повышению шансов имплантации особенно у женщин с повторными неудачными попытками ЭКО или тонким эндометрием. Кроме того, Г-КСФ улучшает адгезию эмбриона, миграцию клеток, тканевое remodelирование и ангиогенез во время имплантации и, таким образом, оказывать терапевтический эффект в клинических наблюдениях среди больных с привычным невынашиванием.

Таким образом, диссертационная работа Нгуен Конг Туан, посвященная вопросам улучшения эффективности программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом путем применения Г-КСФ, несомненно представляется актуальной.

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

Научная новизна диссертационной работы заключается в создании оригинального подхода по оптимизации лечения бесплодия у пациенток с риском развития субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию. В ходе исследования определена корреляционная взаимосвязь между содержанием Г-КСФ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и количеством полученных и зрелых ооцитов, что подтверждает позитивный эффект Г-КСФ в процессе фолликулогенеза у женщин с ожидаемым субоптимальным ответом.

Автором диссертационного исследования впервые разработана шкала прогнозирования развития субоптимального ответа на контролирующую овариальную стимуляцию на основе комплексной оценки основных предиктивных факторов. Впервые доказана эффективность ежедневного подкожного применения Г-КСФ с первого дня стимуляции до дня анализа крови на ХГЧ в лечении бесплодия методом ЭКО у женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников. Соискателем впервые использовано отношение уровней Г-КСФ в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови для прогнозирования результативности программ ЭКО у данной когорты пациенток.

### **Практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования сформулированные клинические рекомендации по введению пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролирующую овариальную стимуляцию, включающие в себя способ прогнозирования развития субоптимального ответа, протокол контролируемой овариальной стимуляции с применением Г-КСФ, а также метод определения эффективности программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом.

Разработанные методы обследования и лечения внедрены 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 Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Основные результаты исследования, проведенного Нгуен Конг Туан имеют значение для практического здравоохранения. Внедрения сформулированных практических рекомендаций позволит оптимизировать лечение бесплодия у пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в протоколах ЭКО.

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

Объем диссертационной работы представляется достаточным для получения статически значимых данных, а методологическая часть соответствует основным требованиям к научному исследованию. В ретроспективное исследование включено 706 пациенток (2 группы) и в проспективное – 102 пациентки (2 группы). Достоверность результатов обоснована применением современных методов статистической обработки данных с использованием пакетов прикладных программ для персонального компьютера. Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, сформулированы на основе ключевых результатов исследования и полностью обоснованы, иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками.

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 научные статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК, а также в международной базе данных Scopus.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Представленные в диссертационной работе 24 рисунки и 23 таблицы являются информативным иллюстративным материалом. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК, тест работы также представлен в англоязычном варианте.

Введение знакомит с актуальностью диссертационной работы, целью, задачами проведенного исследования, научной и практической значимостью основными положениями, выносимыми на защиту и личным вкладом автора.

Обзор литературы имеет аналитический характер и отражает современное состояние проблемы субоптимального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Изложены современные представления о гранулоцитарном колониестимулирующем факторе (Г-КСФ) и его роли в репродуктивной медицине. При этом цитируется достаточное количество материалов современной отечественной и зарубежной литературы, подтверждающих актуальность данного диссертационного исследования.

Во второй главе диссертации подробно изложены критерии включения и исключения, дизайн и методы исследования. Для решения поставленных задач автор использовал комплексный подход на основе клинико-анамнестического, лабораторного, эхо-графического и микроскопического методов. Обработка фактического материала с применением современных статистических пакетов позволила объективировать полученные данные.

В третьей главе представлены результаты диссертационного исследования соискателя. В ретроспективном исследовании проводил сравнительный анализ между субоптимальным и нормальным ответом на овариальную стимуляцию гонадотропинами с определением факторов риска развития субоптимального ответа яичников, а также основных характеристик протоколов ЭКО у женщин с субоптимальной ответной реакцией яичников. Полученные автором результаты в проспективном исследовании подтвердили положительный эффект Г-КСФ на и контролируемую овариальную стимуляцию и частоту имплантации и наступления клинической беременности в циклах ЭКО у когорты пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом яичников. Обнаружено автором предиктивное значение содержания Г-КСФ в сыворотке и фолликулярной жидкости для прогнозирования эффективности программ ЭКО.

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

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

Список литературы и его оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК.

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

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу врачей клиник и отделений вспомогательных репродуктивных технологий. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших научных исследованиях в области физиологии и медицины репродуктологии.

### **Замечания по диссертации**

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 целом работа заслуживает положительной оценки.

В процессе рецензирования возникают вопросы:

1. Отметили ли вы в процессе исследования побочные эффекты при подкожном введении препаратов Г-КСФ вашим пациенткам?
2. Г-КСФ имеет разнонаправленное влияние на результативность программ ЭКО. Как вы считаете для ваших пациенток с прогнозируемым субоптимальным ответом, на каком этапе Г-КСФ больше оказывает положительный эффект: в процессе фолликулогенеза или имплантации?

### **Заключение**

Представленная диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой предложен персонифицированный подход к лечению бесплодия с использованием Г-КСФ в качестве адьювантной терапии в программах ВРТ у женщин с прогнозируемым субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию.

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 ученых 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

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии СПбГПМУ



Н. Н. Рухляда

Дата: 05.09.2022

*Нужна  
кадров*

*руки давшего, следом и  
Таширова к.ю.*

