

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Долгушиной Наталии Витальевны на диссертацию Александровой Викторией Романовны на тему «Использование ооцитов донора при лечении бесплодия в позднем репродуктивном возрасте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Согласно мировым данным эффективность программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста достаточно низкая, что связано со многими факторами, в том числе со снижением овариального резерва, ухудшением качества и возрастанием анеуплоидий ооцитов. Снижение овариального резерва приводит к «бедному» ответу яичников на овариальную стимуляцию, что негативно влияет на исходы программ ВРТ.

Современные стандартные рекомендации к ведению пациенток позднего репродуктивного возраста в основном сводятся к увеличению дозы гонадотропных препаратов, что негативно сказывается на качестве полученных эмбрионов. Неудовлетворительное качество переносимых эмбрионов приводит к снижению частоты наступления беременности и к повышению числа потерь беременностей.

В этой связи, программа донорства ооцитов является перспективным подходом к повышению эффективности лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. В настоящее время на циклы с применением донорских ооцитов приходится до 10% всех циклов вспомогательной репродукции, при этом частота наступления беременности достигает 50% на цикл переноса эмбрионов.

При этом, несмотря на достаточно частое включение пациенток в программы донорства ооцитов, до настоящего времени нет единого мнения о том, сколько ооцитов донора необходимо получить, и какие ооциты

(нативные или витрифицированные) следует использовать для достижения максимальной эффективности программы донорства ооцитов. что обосновывает необходимость и актуальность выполнения данного исследования

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Александровой В.Р., обусловлена достаточным объемом клинического материала, сопоставимостью групп исследования, продуманным дизайном исследования, адекватной статистической обработкой данных, а также применением современных методов диагностики и лечения.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, являются аргументированными и научно обоснованными.

**Научная новизна исследования и полученных результатов**

Данная диссертационная работа является первым исследованием, где проведен сравнительный анализ эффективности программ донорства ооцитов с переносом нативных или витрифицированных эмбрионов, полученных из нативных или витрифицированных ооцитов, и дано клиническое и эмбриологическое обоснование большей эффективности программы с переносом нативных эмбрионов, полученных из нативных донорских ооцитов.

Новизна выполненного исследования заключается также в установлении необходимого числа нативных и витрифицированных ооцитов

донора, определяющего максимальную эффективность программы донорства ооцитов

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Диссертационная работа Александровой В.Р. выполнена на современном научно-методическом уровне. имеет значение для решения актуальных проблем репродуктологии и является важным вкладом в науку и практику.

Достоинством работы является проведенная оценка зависимости результатов программ ВРТ (с и без использования ооцитов донора) в зависимости от возраста пациенток не только по показателю частоты наступления беременности, но и по показателям ранних репродуктивных потерь, отмен переноса эмбрионов, частоте многоплодной беременности.

Полученные результаты предоставляют убедительные аргументы в пользу применения донорских ооцитов у пациенток позднего репродуктивного возраста при неэффективности программ ВРТ.

Сформулированные рекомендации указывают на целесообразность перехода к программе донорства ооцитов в случае неоднократного неполучения эмбрионов или их неудовлетворительного морфологического качества при выполнении программ ВРТ с собственным генетическим материалом пациентки.

Автором определено количество нативных и витрифицированных донорских ооцитов, необходимых для достижения беременности в программе донорства ооцитов. Также даны рекомендации по числу переносимых эмбрионов, полученных из нативных или витрифицированных ооцитов донора.

## Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, включающую введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническую характеристику обследованных больных, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 108 машинописные страницы. Текст работы иллюстрирован 20 таблицами и 5 рисунками. Библиография включает 145 литературный источник, в том числе 59 на русском и 86 на английском языках.

В главе «Введение» диссертант аргументировано обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Бесплодие у пациенток старшего репродуктивного возраста (обзор литературы)» автор описывает основные проблемы снижения фертильности у пациенток позднего репродуктивного возраста, приводит доказательные литературные данные о причинах снижения эффективности программ ВРТ в данной возрастной группе. Большую часть главы автор уделяет программе донорства ооцитов, описывает критерии использования донорской программы и целесообразность ее применения согласно имеющемуся мировому опыту.

В главе 2 «Материал и методы исследования» автором анализируются и описываются основные параметры, характеризующие пациенток групп сравнения, а именно 418 пациенток, которым проводились программы ВРТ с овариаальной стимуляцией и использованием собственных ооцитов (ретроспективный анализ), и 222 пациенток, которым проводилась программа донорства ооцитов (проспективный анализ). Дано подробное описание: стратификации на группы пациентов, критериев включения и

невключения в исследование, особенностей овариальной стимуляции в сравниваемых группах, методов обследования.

В главе 3 «Клиническая характеристика обследованных больных» диссертантом представляются результаты сравнительного анализа включенных в исследование пациенток по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, паритету/гравидарности, гинекологическим и соматическим заболеваниям, по применённым ранее методах ВРТ.

В главе 4 «Клинические исходы программ ЭКО с собственным генетическим материалом у пациенток старшей возрастной группы» автором представляются результаты оценки частоты наступления беременности у пациенток с сохраненным и со сниженным овариальным резервом. В результате проведенных исследований диссертантом были получены данные о влиянии количества полученных ооцитов на результаты программ ВРТ, согласно которым частота наступления беременности возрастает при увеличении числа полученных ооцитов. Также автором была определена частота репродуктивных потерь у пациенток позднего репродуктивного возраста с сохранённым и со сниженным овариальным резервом и описана частота отмен переноса эмбрионов вследствие наличия морфологических характеристик в зависимости от возраста пациенток и числа полученных ооцитов в циклах овариальной стимуляции.

В главе 5 «Клинические исходы программ ЭКО с использованием ооцитов донора у пациенток старшего репродуктивного возраста» автором описаны программы с использованием нативных или витрифицированных ооцитов донора, а также программы с использованием нативных донорских ооцитов и переносом полученных криоэмбрионов. Рассмотрена разница и определена эффективность использования донорских ооцитов у пациенток старшей возрастной группы. Оценена зависимость клинических исходов программы донорства ооцитов от количества переносимых эмбрионов.

Проведена характеристика эмбриологического этапа с использованием витрифицированных и нативных ооцитов.

В главе «Обсуждение результатов исследования» диссертантом проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с другими отечественными и зарубежными исследованиями. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование, успешно решившее актуальную научно-практическую проблему повышения эффективности программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы четко и будут полезны для применения в клинической практике центров, занимающихся лечением бесплодия с применением ВРТ.

Давая итоговую характеристику выполненной диссертации, следует отметить четкую постановку задач исследования, правильный отбор пациентов, методологически четкое выполнение работы и хороший литературный стиль при изложении полученных результатов. По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет. Материал, представленный автором в автореферате и в 4 опубликованных статьях в рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Александровой Виктории Романовны на тему «Использование ооцитов донора при лечении бесплодия в позднем

репродуктивном возрасте» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи - повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста, что имеет существенное значение для репродуктологии.

Диссертационная работа Александровой В.Р. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335) предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Официальный оппонент  
(специальность: 14.01.01 – акушерство и гинекология)

заместитель директора - руководитель  
департамента организации научной деятельности  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России  
д.м.н., профессор

а Наталья Витальевна

Подпись д.м.н., пр

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ АГП  
Минздрава России  
к.м.н., доцент

117997, г. Москва,  
Телефон: +7 (495) 531-44-44  
E-mail: secretariat@oparina4.ru

21.03.19