

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Кузнецовой Ирины Всеволодовнына 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**

Известно, что эффективность программ ВРТ у пациенток в старшем репродуктивном возрасте относительно невысока, что связано как с ухудшением качества собственных ооцитов, так и уменьшением овариального резерва. Достаточное количество полученных для оплодотворения ооцитов является одним из важнейших параметров успешности программ ВРТ. У женщин позднего репродуктивного возраста сниженный овариальный резерв становится причиной бедного ответа, что, в свою очередь, определяет негативные исходы программ ЭКО.

Современные стандарты ведения пациенток позднего репродуктивного возраста, в основном, сводятся к увеличению дозы гонадотропных препаратов. Однако, получение большего числа клеток не улучшает их качество и, соответственно, качество эмбрионов. Низкое качество эмбрионов приводит к повышению отмен переносов эмбрионов и увеличению числа неразвивающихся беременностей. Поэтому перспективным подходом к повышению эффективности лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста являются программы с использованием донорских ооцитов.

Наступление беременности, как при проведении методов искусственного оплодотворения с собственными клетками, так и при использовании донорских ооцитов, зависит не только от состояния эндометрия, но и от способности эмбриона к внутриматочной nidации. Это указывает на важнейшую роль клеточного фактора в наступлении индуцированной беременности в программах ЭКО и ЭКО-ОД и подчеркивает актуальность диссертационного исследования.

Однако, до настоящего времени нет единого мнения о том, сколько донорских ооцитов необходимо для проведения успешной программы. Приходится констатировать, что в литературе отсутствуют сообщения об использовании конкретного числа донорских ооцитов (нативных и витрифицированных), которого будет достаточно для получения качественных эмбрионов и повышения эффективности программ ЭКО-ОД. Подобное исследование представляется актуальным и имеющим важное практическое значение.

### **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., поддерживается достаточным объемом клинического материала, сопоставимостью групп включенных пациентов, продуманным дизайном исследования, а также применением современных лабораторно-инструментальных методов для оценки исследуемых параметров.

Все примененные методики научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Данная диссертационная работа является первым исследованием, где определена разница между использованием донорских ооцитов в нативном состоянии, в состоянии витрификации и эмбрионами, полученными из нативных ооцитов в состоянии витрификации. Благодаря включению в исследование пациенток позднего репродуктивного возраста (38–40 лет и 41–43 лет), которым переносили по 1–2 эмбриона хорошего качества, автор смог

создать более четкое представление о причинах неудач в программах ЭКО, а также о разнице программ с донорскими ооцитами в программах ЭКО-ОД.

Новизну выполненного исследования определяет также решение вопроса об использовании оптимального количества (порции) донорских ооцитов для проведения программы ЭКО-ОД, что особенно актуально в программах с витрифицированными ооцитами.

### **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 серьезным вкладом в науку и практику.

Достоинством работы является проведенная оценка зависимости результатов программ ЭКО и ЭКО-ОД от возраста пациенток не только по показателю частоты наступления беременности, но и по частоте 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 ЭКО. Переход к программам ВРТ с донорскими ооцитами целесообразен в случае неоднократного неполучения эмбрионов или их неудовлетворительного морфологического качества при выполнении процедуры стандартного ЭКО с собственным генетическим материалом пациентки. Также автор обращает внимание на количество используемых донорских ооцитов, необходимых для достижения беременности, в зависимости от качества используемых клеток (нативных или витрифицированных). Учитывая высокую эффективность программ ЭКО-ОД, не стоит забывать о риске многоплодной беременности при переносе более одного эмбриона.

## Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 108 машинописных страниц. Текст работы иллюстрирован 20 таблицами и 5 рисунками. Библиография включает 145 литературных источников, в том числе 59 на русском и 86 на английском языках.

В разделе «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)» описаны основные проблемы снижения фертильности у пациенток старше 35 лет, приведены литературные данные о характеристиках гормонального статуса женщины этой возрастной группы и эффективности проведения у них программ ЭКО. Описан метод криоконсервации, применяемый в мировой практике по отношению и к эмбрионам, и к ооцитам с целью последующего использования. В завершении главы освещены вопросы использования донорских ооцитов в программах ВРТ для преодоления бесплодия. Описаны критерии использования донорских программ и целесообразность их применения по опыту мировых исследователей.

В главе 2 «Материал и методы исследования» проанализированы и описаны основные параметры, характеризующие женщин группы сравнения, которые явились объектом исследования, а именно 418 пациенток, которым проводилась программа ВРТ со стимуляцией яичников (ретроспективный анализ), и 222 пациентки, которым проводилась программа ЭКО с использованием донорских ооцитов (проспективный анализ). Дано подробное описание критериев включения в исследование, указаны особенности стимуляции в группах сравнения, в полном объеме охарактеризованы методы обследо-

ния, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования всех сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Глава 3 «Клиническая характеристика обследованных больных» предоставляет результаты ретроспективного исследования наблюдений 640 инфертильных женщин с анализом таких параметров как возраст, особенности менструальной функции и её нарушений, наличие сопутствующих заболеваний, характеристика применённых ранее методов ВРТ.

В главе 4 «Клинические исходы программ ЭКО с собственным генетическим материалом у пациенток старшей возрастной группы» представлены результаты оценки ЧНБ у пациенток с сохранённым и со сниженным овариальным резервом. В результате проведенных наблюдений диссертантом была получена информация о прямой зависимости результатов ЭКО от количества получаемых ооцитов, то есть клиническая эффективность программ ЭКО возрастала при увеличении числа полученных ооцитов у пациенток старшей возрастной группы. Описана структура отмен переноса эмбрионов с учётом морфологических характеристик и в случае криоконсервации эмбрионов. Определена частота репродуктивных потерь у пациенток позднего репродуктивного возраста с сохранённым и со сниженным овариальным резервом.

В главе 5 «Клинические исходы программ ЭКО с использованием ооцитов донора у пациенток старшего репродуктивного возраста» описаны программы с использованием нативных, витрифицированных ооцитов донора, а также программы ЭКО-крио, с использованием нативных донорских ооцитов и переносом полученных криоэмбрионов. Продемонстрирована разница и определена эффективность использования донорских ооцитов у пациенток старшей возрастной группы. Оценена зависимость клинических исходов программ ЭКО-ОД от количества переносимых эмбрионов. Впервые выполнена характеристика эмбриологического этапа с использованием витрифицированных и нативных ооцитов.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с сообщениями специалистов, выполнявших сходные исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование, успешно решившее актуальную научно-практическую проблему повышения эффективности программ ЭКО и ЭКО-ОД у пациенток позднего репродуктивного возраста.

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

Давая итоговую характеристику выполненной диссертации, следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотный отбор профильных больных, методологически правильное 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 завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи гинекологии – повышение эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста с использованием разных модификаций донорских

ооцитов для лечения бесплодия, что имеет существенное значение для гинекологии и 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 21.04.2016г. № 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:

профессор кафедры акушерства  
и гинекологии №1 лечебного факультета  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министе  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор К  
(специальность: 14.01.01 –  
Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора Кузнецовой И.Е.  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый Мос  
Государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министе  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

119992, г. Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
Телефон: 8 (495) 248-05-53;  
E-mail: noomma@gmail.com

28.03.19