

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, доктора медицинских наук, доцента Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Герасимова Алексея Михайловича на диссертацию Сугуровой Альфии Тлешевны на тему: «Клинико-генетические предикторы овариального ответа при контролируемой стимуляции яичников у женщин из Республики Башкортостан», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования.

Научно-квалифицированная работа Сугуровой Альфии Тлешевны посвящена актуальной проблеме современного акушерства и гинекологии - улучшению результатов лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции овуляции с учётом клинических и молекулярно-генетических предикторов овариального ответа.

Актуальность проведённого исследования определяется высокой частотой встречаемости нарушений репродуктивной функции в супружеской паре. Несмотря на широкое использование в решении репродуктивных проблем ВРТ, отмечается рост числа супружеских пар с репродуктивными неудачами. За последние годы увеличивается количество бесплодия среди супружеских пар: в зависимости от изучаемого региона и дизайна исследования указываются показатели от 10% до 50%, составляя в среднем 15%, что является критическим уровнем, напрямую связанным с депопуляционными процессами. Бесплодие имеет значительные психологические и социальные последствия, такие как страх, чувство вины, депрессию, самообвинение, стресс в браке, эмоциональное насилие, насилие со стороны полового партнера, развод, социальную изоляцию, экономическую депривацию, потерю социального статуса. В результате, бесплодие – намного больше, чем просто проблема здравоохранения – это проблема демографическая, социокультурная и экономическая. В связи с этим подходы к решению проблемы бесплодия должны быть многогранными и решаться на государственном уровне с

разработкой специализированных социальных программ. Одной из таких программ являются вспомогательные репродуктивные технологии, которые в нашей стране общедоступны для супружеских пар с бесплодием. Как отражение общемировой тенденции - возрастания числа пар с нарушенной фертильностью - возрастает и потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях, и существует постоянная необходимость в разработке новых более эффективных и безопасных методов ВРТ. Ожидаемый результат лечения методом ЭКО в значительной степени зависит от двух параметров: нормальной рецептивности эндометрия и эффективности проводимой стимуляции функции яичников. И если оценка состояния эндометрия и критерии прогноза ответа слизистой оболочки полости матки в какой-то мере решаемы на современном этапе, прогнозирование ответа яичников на стимуляцию остаются проблемой в репродуктологии. При этом овариальный ответ широко варьирует среди пациенток: от 9 до 24% случаев овариальный ответ ниже ожидаемого. Последнее международное консенсусное заключение по ТОП-10 приоритетов будущих исследований бесплодия от 2020 г. среди всех прочих приоритетов указывает на три приоритетных направления исследований, касающихся эффективности ЭКО. Они направлены на определение оптимальных протоколов стимуляции яичников у женщин с плохим ответом, методов отбора спермы и отбора эмбрионов.

Существуют различные предикторы овариального ответа в программах ВРТ (возраст, овариальный резерв, гормональный статус, неблагоприятные экзогенные факторы и другие). Однако эти маркеры не могут с точностью прогнозировать какой ответ яичников будет получен при проведении гормональной стимуляции. Это неопределённость определяется тем, что в основе адекватности роста и созревания ооцита лежат генетические детерминанты, которые формируются в момент образования синкариона зиготы, из которой в последствии разовьётся новый организм. Поэтому, именно генетические маркёры должны быть в приоритете прогнозирования ответа яичников при стимуляции овуляции в программах ВРТ. В последнее время подходы к диагностике и лечению бесплодных супружеских пар основаны на достижениях фундаментальных наук в области изучения молекулярно-

генетических механизмов. Генетический скрининг может предоставить конкретную информацию о состоянии репродуктивной системы женщины ещё до начала проведения программы экстракорпорального оплодотворения.

В связи с вышеизложенным, исследование Сугуровой А.Т. является своевременным и актуальным, входит в общемировой тренд направленности изучения и решения проблемы бесплодия в супружеской паре, тем самым представляет несомненный научно-практический интерес.

Связь диссертации с планом основных научно-исследовательских работ.

Работа выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Диссертационная работы соответствует паспорту специальности 3.1.4. - "акушерство и гинекология". Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5.

Научная новизна исследования.

Научная новизна диссертации несомненна и подтверждается патентами РФ и разработанными математическими моделями прогнозирования ответа яичников на основе искусственного интеллекта, адаптированных к использованию в практическом здравоохранении.

Автором проведено комплексное изучение клинико-генетических предикторов овариального ответа в циклах ЭКО. Получены клинические, гормональные, морфометрические характеристики у пациенток с «бедным» ответом и гиперответом яичников при процедурах вспомогательных репродуктивных технологий. Установлены ассоциации полиморфизма генов-кандидатов, а также уровня гомоцистеина с различными вариантами ответа на стимуляцию.

Впервые на основе сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов четырех полиморфных локусов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9* дана оценка

исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с учётом прогностической значимости генетических маркёров, сформирован оптимизированный индивидуальный генетический профиль пациентов в целях персонализированного лечения.

Впервые путём анализа генотипов *LHCGR* Asn312Ser rs2293275, *FSHR* Ser680Asn rs6166, *GDF9* p.Glu182 rs10491279, *GDF9* p.Thr149 rs254286, уровней ФСГ, ЛГ, АМГ показана возможность прогнозирования овариального ответа на стимуляцию овуляции и оценка вероятности возникновения репродуктивных расстройств в программах ВРТ.

Впервые предложены для практического здравоохранения прикладные компьютерные программы для прогнозирования ответа яичников на основе искусственной нейронной сети, позволяющие с определенной точностью получать результаты и делать прогнозы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением исследования и репрезентативной выборкой обследованных.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационного исследования, аргументированы, конкретны, достоверны и отражают суть выполненного исследования, не вызывают возражений.

Сформулированные выводы диссертации полностью раскрывают поставленные задачи, соответствуют им, базируются на полученных автором научных данных и являются результатом их логического обобщения и систематизации.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Сугуровой А.Т. является целостным, самостоятельным исследованием.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции овуляции с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов овариального ответа. Цель полностью соответствует заявленному названию диссертации. Для достижения поставленной цели исследования, автором были определены четыре задачи, полностью соответствующие цели и раскрывающие её. В ходе исследования все задачи были решены в полном объеме, что позволило достигнуть поставленной цели.

Достоверность полученных результатов определяется количеством проанализированных клинических случаев. Проведено клинико-генетическое обследование 426 женщин, проходивших программы ЭКО в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре. На этапе отбора пациенток были применены «жесткие» критерии включения в исследование, позволяющие исключить патологию, обедняющую овариальный резерв и являющуюся доказанными факторами нарушенного овариального ответа. Вошедшие в исследование пациентки были объединены в группы. Из 146 пациенток сформированы 3 группы по характеру овариального ответа в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*, из 280 пациенток сформированы 3 группы по характеру нарушений репродуктивной функции и наличия полиморфизма генов системы гемостаза, так же с учётом овариального ответа. Объём необходимого количества наблюдений для оценки репрезентативности выборки определялся на основании встречаемости средней популяционной частоты исследуемого признака, нормированного отклонения, с учётом средней ошибки репрезентативности. В результате проведённых расчётов, количество пациенток, обследованное автором значительно превышает необходимый минимум, способный охарактеризовать собой

генеральную совокупность, что существенно повышает достоверность полученных результатов.

Применяемые в диссертационной работе методы исследования современные, позволяют в полной мере решить поставленные задачи. В полном объёме приведены результаты общеклинических методов исследования, что позволяет полноценно охарактеризовать пациенток, вошедших в исследование. Всем пациенткам в динамике менструального цикла исследовали гормональный статус методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с оценкой уровня гонадотропных гормонов, функции яичников, щитовидной железы, надпочечников. Изучение полиморфных локусов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9* проводилось с использованием технологии TaqMan и ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США), всего проведено типирование по 16 локусам. Полученные варианты полиморфизма в последующем соотносили с различными вариантами овариального ответа на стимуляцию овуляции.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «Statistica 12». Межгрупповое сравнение полученных данных проводилось с учётом объёма выборки и распределения данных с применением непараметрических критериев (χ^2 с поправкой Йетса, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни). Поправку на множественность сравнений осуществляли, вычисляя значение FDR (false discovery rate).

Применяемые в диссертационной работе методы исследования современные, позволяют в полной мере решить поставленные задачи. Научные положения убедительны, аргументированы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и их анализа и полностью раскрывают поставленные задачи, соответствуя им. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Опубликованные печатные работа полностью раскрывают содержание диссертации

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Научно-квалифицированная работа Сугуровой А.Т. позволила расширить научные знания в лечебной тактике у пациенток с бесплодием перед проведением программ ВРТ. Автором предложено для предикции овариального ответа оценивать не только клиничко-лабораторные данные, но и молекулярно-генетические методы исследования.

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ Республиканского медико-генетического центра, г. Уфы. Материалы с результатами исследования используются в учебном процессе в виде лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу отделений вспомогательных репродуктивных технологий. Материалы и полученные результаты могут быть использованы в ходе учебного процесса циклов дисциплины акушерство и гинекология в медицинских высших учебных заведениях.

Оценка содержания диссертации, её завершенность.

Диссертация имеет стандартную структуру, изложена на 147 страницах и состоит из введения, 3-х глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 201 источник, в том числе 173 зарубежных. Текст иллюстрирован 40 рисунками и 21 таблицами.

Во введении чётко определены актуальность, цель и задачи исследования. Цель диссертационной работы сформулирована корректно, соответствует названию

и отражает суть проведенного исследования. Задачи сформулированы и выстроены логично, полностью соответствуют цели научной работы.

Первая глава посвящена обзору мировой научной литературы по проблемам нарушенного овариального ответа при ВРТ, в котором достаточно полно и глубоко проанализированы современные данные об этиологии и патогенезе данной патологии, раскрыты основные проблемы, которые необходимо решить на современном этапе.

Во 2-ой главе «Материалы и методы исследования» автор представляет дизайн исследования, критерии включения и не включения пациенток в группы наблюдения, приводит клиническую характеристику групп сравнения, представляет использованные лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические методы исследования. Обработка полученного фактического материала выполнена с использованием современных программ статистического анализа.

В третьей главе описаны результаты исследования, показывающие необходимость применения клинико-лабораторного обследования совместно с молекулярно-генетическим исследованием. В первых разделах главы детально представлено сравнение клинико-анамнестических данных, особенностей гормонального статуса, эффективности ВРТ, оцененного в ходе динамического наблюдения, между группами пациенток с различными вариантами овариального ответа. В третьем разделе представлены результаты гормональных и генетических исследований у женщин с различным овариальным ответом. Детально в данном разделе описаны особенности гормонального статуса при стимуляции овуляции в зависимости от овариального ответа и полиморфизма исследуемых генов.

В четвёртом и пятом разделах 3-ей главы представлены результаты исследования, посвященные изучению особенностей полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с бесплодием и различным ответом на стимуляцию овуляции.

В шестом разделе 3-ей главы представлен анализ эффективности проведенных процедур с учётом проведённых исследований.

Завершающий раздел 3-ей главы посвящён детальному описанию разработки математической модели прогнозирования овариального ответа на основе искусственной нейронной сети. Автором предложено в качестве прогностических критериев использовать показатели уровня гормонов и результаты генетического обследования (особенности генотипа). В работе применена аналоговая многослойная нейронная сеть прямого распространения. На основании математического моделирования при помощи нейро-сети разработаны три программы, которые дают возможность прогнозировать овариальный ответ у пациенток в программах ВРТ, а также проводить прогнозы вероятности возникновения репродуктивных расстройств.

В завершающей главе диссертации приведено обсуждение результатов проведенного исследования, проведён сравнительный анализ с работами других авторов и ещё раз подчеркнута актуальность исследования.

Основные результаты исследования доложены на всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в научных журналах рецензируемых Scopus, получено 3 патента РФ на изобретение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация Сугуровой Альфии Тлешевны написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Она представляет собой законченный труд, изложена логично и последовательно, материал передан в научном стиле, доступным языком, иллюстрирован таблицами и рисунками. Основными достоинствами работы является ее актуальность, детальный анализ как литературных, так и собственных данных, большой объем выполненных исследований, использование качественного статистического аппарата, важное практическое значение полученных результатов.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе, ее оформлению нет. Вопросы, возникшие при знакомстве с работой, решены с

диссертанткой в процессе рецензирования и ни в коей мере не умаляют значимость и достоинства проведенного диссертационного исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериями «Положения о присуждении ученых степеней».

Таким образом, диссертационная работа Сугуровой Альфии Тлешевны на тему: «Клинико-генетические предикторы овариального ответа при контролируемой стимуляции яичников у женщин из Республики Башкортостан», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача - улучшение результатов лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции овуляции с учетом молекулярно-генетических предикторов овариального ответа.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и объёму выполненных исследований диссертационная работа Сугуровой Альфии Тлешевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, и её автор, Сугурова Альфия Тлешевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, доцент ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России


Герасимов А.М.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

«15» ноября 2023 г. к.м.н., доцент

Гры Герасимова А.М. заверяю:
Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава


А.Г. Калачева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский проспект, 8
Телефон: (4932) 30-17-66, факс: (4932) 32-66-04, e-mail: adm@ivgma.ru, ivgma.ru