

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии №1 Кравченко Елены Николаевны на диссертацию Сугуровой Альфии Тлешевны на тему: «Клинико-генетические предикторы овариального ответа при контролируемой стимуляции яичников у женщин из Республики Башкортостан», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Бесплодие среди супружеских пар репродуктивного возраста неуклонно растет и остается актуальной проблемой и нерешенной проблемой не только в России, но и во всем мире, достигая 15%. Несмотря на поиск новых методов диагностики, лечения актуальность этой проблемы продолжает оставаться на высоком уровне. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) помогает успешно преодолевать проблемы, связанные с бесплодием. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодных супружеских пар основаны на достижениях фундаментальных наук в области изучения молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе реализации процесса репродукции у человека. Расшифровка генетических механизмов регуляции репродуктивной системы способствует созданию персонализированного подхода к лечению бесплодия в репродуктивной медицине. Были предложены различные предикторы исходов стимуляции функции яичников, такие как возраст, овариальный резерв (объем яичников и число антральных фолликулов), гормональный статус, курение и другие. Генетическая изменчивость представляется

важным фактором, детерминирующим овариальный ответ на стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО. Клинико-ассоциативные исследования по изучению генных объединений выявили ряд полиморфизмов генов, участвующих в овариальном ответе, затрагивающих гонадотропин, стероидные гормоны и другие. Влияние полиморфизмов генов на исходы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО анализировалось не одной группой исследователей, но фармакогенетический подход к дозированию экзогенного ФСГ по-прежнему до конца не разработан.

Генетическая вариабельность у пациенток с субоптимальным ответом яичников на гонадотропины исключает возможность единого подхода в программах стимуляции суперовуляции, что может быть обусловлено полиморфизмами. Поэтому имеет место быть изучение генетических закономерностей, оказывающих определенное влияние на репродуктивную систему, а именно, на ответ яичников на стимуляцию. Однако, несмотря на многочисленные проведенные исследования в этой области, точное прогнозирование реакции яичников на введение экзогенных гонадотропинов в настоящее время не представляется возможным, поиск оптимальных биомаркеров продолжается. В то же время очевидно, что нет оснований ожидать появления одного маркера. Стратегия научного поиска должна быть направлена в сторону изучения ген-генных и ген-средовых взаимодействий. Перспективно использование биоинформационных подходов и математического моделирования для создания комплексных многофакторных прогностических алгоритмов. Исследования, проводимые до настоящего времени, не масштабные, а результаты остаются противоречивыми. Таким образом, проблема поиска наиболее оптимального предиктора овариального ответа в программах ВРТ остается актуальной, нет единого мнения о наиболее оптимальной персонализированной тактике стимуляции суперовуляции при проведении повторных циклов ЭКО, что требует дальнейшего изучения. Тем не менее, накопленные знания о полиморфизме ключевых генов, регулирующих овариальный ответ, могут

быть использованы для разработки математической модели прогнозирования овариального ответа.

В связи с этим, выбор темы диссертации Сугуровой Альфии Глешевны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Сугуровой Альфии Глешевны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положения, заключения и выводы. Автором обследовано 146 пациенток для поиска молекулярно-генетических маркеров к генам *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*. 280 пациенток были обследованы для поиска ассоциаций полиморфизма генов предрасположенности к тромбофилии и фолатного циклов при невынашивании беременности и бесплодии с различным ответом на контролирующую стимуляцию овуляции при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Автором подробно изучены данные акушерского, гинекологического, экстрагенитального анамнезов, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных, инструментальных методов исследования.

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и тщательным проведением исследования, репрезентативной выборкой обследованных, использованием современных методов математической статистики. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы. Практические рекомендации обоснованы и могут служить руководством в практической работе.

Научные новизна исследования

Результаты диссертационного исследования А. Т. Сугуровой следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Научная новизна работы заключается в том, что автором выделены клиничко-генетические предикторы овариального ответа при проведении контролируемой стимуляции овуляции на основании которых созданы программы, позволяющие прогнозировать овариальный ответ, что обеспечивает персонализированный подход к ведению каждой пациентки. На основании проведенных исследований разработано и внедрено в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий программы по прогнозированию овариального ответа для улучшения тактики ведения и лечения пациентов с бесплодием.

Диссертантом представлена и обоснована необходимость исследования молекулярно-генетических предикторов перед проведением процедур ВРТ с учетом клиничко-лабораторного обследования.

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

Результаты диссертационной работы Сугуровой Альфии Тлешевны имеют значение для решения актуальных проблем в репродуктивной медицине.

Автором в ходе диссертационного исследования было установлено, что наблюдается снижение уровня фолликулостимулирующего гормона в группах с нормальным ответом на стимуляцию овуляции и гиперответом яичников. В тоже время в группе пациенток с гиперответом яичников уровень антимюллерова гормона выше, чем в группах с бедным и нормальным ответом на стимуляцию овуляции. Автором доказана связь «бедного» ответа яичников с высоким уровнем гомоцистеина, выявлена

ассоциация аллеля генов метилентетрагидрофолатредуктазы и метилентетраредуктазы с повышением уровня гомоцистеина.

Диссертантом установлено, что существует конкретный генотип (*СТ локуса rs254286 гена GDF9), являющийся молекулярно-генетическим предиктором бедного ответа яичников на контролируемую стимуляцию овуляции, при этом его риск повышается в 3,4 раза; другой аллель (G* и генотип *G*G локуса 10976 гена F7) ассоциирован с гиперответом и бедным ответом на контролируемую стимуляцию овуляции. Также автором выявлена взаимосвязь аллеля A* и генотипа *G*A локуса G20210A гена F2 с бесплодием, ассоциация генотипа *G*A локуса G1691A гена F5 с бесплодием и невынашиванием беременности, аллеля *T и генотипа *T*T локуса C677T гена MTHFR – с невынашиванием беременности.

Автором разработаны три компьютерные программы прогнозирования ответа яичников с использованием технологии искусственной нейронной сети на основе выявленных клинико-генетических предикторов, что позволило улучшить результаты лечения бесплодия в программах ВРТ на основе индивидуального контроля стимуляции.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому варианту и изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 40 рисунками. Библиографический указатель включает 201 литературных источников, из них 28 работы отечественных авторов, 173 зарубежных авторов.

Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций.

Введение изложено в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Подробный анализ 201 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. Основная цель работы – улучшение результатов лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции овуляции с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов овариального ответа.

Четыре задачи соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость как было указано выше не вызывают сомнений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что Сугурова А.Т. хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Автор демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Во второй главе изложен клинический материал. Всего было обследовано 426 женщин проходивших программы ЭКО в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г.Уфы. Из них 146 пациенток были обследованы для поиска молекулярно-генетических маркеров к генам LHCGR, FSHR, GDF9. 280 пациенток были обследованы для поиска ассоциаций полиморфизма генов предрасположенности к тромбофилии и фолатного циклов при невынашивании беременности и бесплодии с различным ответом на контролируемую стимуляцию овуляции при вспомогательных репродуктивных технологиях. Подробно описаны методы исследования, результаты сведены в несколько таблиц и рисунки.

В третьей главе автор анализирует клинические, гормональные, морфометрические характеристики у пациенток в программах ВРТ. Автор провел анализ эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при бесплодии трубного генеза и/или мужского генеза. Оценил частоту

синдрома гиперстимуляции и «бедного» ответа яичников при процедурах ЭКО, а также показал уровень гомоцистеина в плазме крови у женщин в зависимости от генотипов по полиморфным вариантам в генах фолатного цикла.

Автор выявил ассоциацию между типом ответа яичников при контролируемой стимуляции суперовуляции и полиморфизмом генов-кандидатов и разработал программы прогнозирования ответа яичников в зависимости от носительства полиморфизма генов-кандидатов.

В разделе «Обсуждение» автор анализирует полученные результаты, сопоставляет результаты собственных исследований с исследованиями других авторов, оценивает наиболее важные данные полученного фактического материала.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате кратко, но четко изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России, 1 - в научных журналах единой базы данных Scopus, получено 3 патента РФ на изобретение.

Диссертация является самостоятельным, законченным научным исследованием. Основная позиция автора проведенного исследования является понятной и обоснованной. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет. В плане дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы по выполненной работе:

1. Первый вопрос касается практических рекомендаций. Вы рекомендуете наряду с определением гормонов провести молекулярно-генетическое обследование с оценкой носительства генотипов всем пациенткам с бесплодием или с уже имеющимися неудачными попытками ЭКО? Есть ли необходимость такого исследования у пациенток с трубным фактором бесплодия?
2. При носительстве генотипа *CT* полиморфного локуса *rs 254286* гена *GDF9* Вы предлагаете стартовые дозы гонадотропинов применять более высокие, насколько более высокие дозы Вы предлагаете назначать пациенткам?

Вопросы, возникшие в процессе рецензирования работы, не уменьшают значимость и достоинства проведенного диссертационного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационное исследование 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 содержится решение актуальной задачи репродукции – усовершенствование прогнозирования овариального ответа при проведении контролируемой стимуляции овуляции в программах ЭКО.

Диссертационная работа Сугуровой Альфии Тлешевны на тему «Клинико-генетические предикторы овариального ответа при контролируемой стимуляции яичников у женщин из Республики Башкортостан» полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой 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:

Кравченко Елена Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12

телефон (8-3812) 95-70-01; 209-007

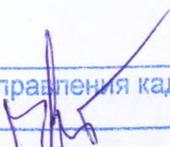
адрес электронной почты rector@omsk-osma.ru

адрес сайта организации <https://omsk-osma>


_____ Кравченко Елена Николаевна
«7» ноября 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии № 1
Е.Н. Кравченко

ЗАВЕРЯЮ:


Начальник управления кадров
В.И. Луговой

