

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Калугиной Аллы Станиславовны на диссертационную работу Гохберг  
Яэль Александровны на тему «Индивидуализация программ  
вспомогательных репродуктивных технологий с переносом  
размороженного эмбриона на основании оценки особенностей  
экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности**

### **3.1.4. Акушерство и гинекология**

#### **Актуальность исследования**

Проблема бесплодия в современном мире остается достаточно на высоком уровне. Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) удалось повысить эффективность проводимых циклов, однако нарушение имплантации в эндометрий является одной из наиболее важных причин, снижающих фертильность. В основе многих случаев бесплодия лежит нарушение рецепторных взаимодействий между бластоцистой и эндометрием. На сегодняшний день применяются различные методы диагностики состояния эндометрия, в том числе инвазивные, однако это не привело к пониманию молекулярных механизмов имплантации. Поэтому учеными продолжается поиск новых неинвазивных методов исследования и поиск маркеров рецептивного эндометрия.

В последние годы пристальное внимание уделяется роли малых некодирующих РНК, а именно, микроРНК и пивиРНК, в процессе имплантации. В некоторых исследованиях показан профиль экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме, а также в среде культивирования эмбрионов. Известно, что малые некодирующие РНК присутствуют в биологических жидкостях организма и играют важную роль в регуляции процессов на клеточном уровне и обеспечивают межклеточную коммуникацию. Актуальность работы подтверждается представленными автором данными о значимой роли секрета эндометрия, который является первичным микрооружием между бластоцистой и материнским организмом,



что дает понимание о важности изучения данных молекул с целью повышения эффективности программ ВРТ.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны направлена на поиск новых молекулярных маркеров рецептивности эндометрия на основании изучения свойств секрета эндометрия у пациенток, обратившихся для переноса размороженного эмбриона. Данное исследование является крайне актуальным и современным, поскольку изучение экспрессии малых некодирующих РНК (микроРНК и пивиРНК) секрета эндометрия проводится впервые, а полученные результаты смогут оптимизировать протоколы подготовки эндометрия к криопереносу и увеличить частоту наступления беременности в программах ВРТ.

### **Научная новизна исследования**

Диссертационная работа Гохберг Я.А. имеет безусловную научную новизну. В рамках диссертационной работы впервые были выявлены значимые малые некодирующие РНК в секрете эндометрия в день переноса размороженного эмбриона в группах пациенток на фоне циклической гормональной терапии и в естественном цикле, экспрессия которых ассоциирована с рецептивным эндометрием.

Впервые представлен неинвазивный диагностический метод исследования эндометрия при аспирации секрета эндометрия, который отражает профиль ключевых малых некодирующих РНК. На основании полученных данных в диссертационном исследовании разработана математическая модель прогнозирования имплантации у пациенток в криопротоколах.

### **Практическая значимость исследования**

На основании проведенной работы диссертантом разработан и предложен для клинической практики алгоритм ведения супружеских пар в криопротоколах, который позволит повысить эффективность программ ВРТ.

Более того представлена тест-система по оценке рецептивности эндометрия, построенная на основании разработанной математической модели прогнозирования исходов программ ВРТ, у пациенток в сочетании с использованием профиля экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия.

Разработанный алгоритм и тест-система позволят повысить частоту наступления беременности благодаря индивидуальному подходу при проведении переноса размороженного эмбриона.

Практическая значимость диссертационной работы является перспективной и широко используется врачами отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа представлена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы.

Во введении автором показана актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, изложены четко и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных по теме диссертации. Автор подробно описал роль эндометрия в процессе имплантации эмбриона в программах ВРТ. Представлены основные методы диагностики рецептивности эндометрия, применяемые в практике. Особое внимание уделено молекулярным маркерам рецептивности и показан их вклад в имплантационный потенциал эндометрия.



Вторая глава «Материалы и методы исследования» отражает дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследование. Подробно изложены методы диагностики пациентов, обратившихся для проведения переноса размороженного эмбриона (общеклинические, лабораторные, инструментальные), описаны особенности проведения программ ВРТ. У всех пациенток проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического и репродуктивного анамнеза. Структурировано и доступно изложена информация о заборе аспирата секрета эндометрия для последующего молекулярно-биологического исследования. Специальные методы исследования представляют собой идентификацию малых некодирующих РНК методом глубокого секвенирования образцов секрета эндометрия. Кроме того, валидация полученных данных секвенирования проводилась методом количественной ПЦР на всей выборке пациентов, что говорит о высокой прогностической ценности проведенного исследования. Статистическая обработка результатов проведена на современном уровне и не вызывает сомнения в достоверности полученных автором результатов.

Третья глава «Результаты собственных исследований» отражают клиническую характеристику супружеских пар, принявших участие в данном исследовании. Стоит отметить подробный анализ особенностей овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в циклах ВРТ, в которых был получен эмбрион, планируемый к переносу в полость матки в криопротоколе. Проведена клиническая характеристика групп пациентов при подготовке эндометрия к криопереносу на фоне циклической гормональной терапии и естественного цикла. Диссертантом представлен обширный корреляционный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных групп пациентов. Особое внимание уделено изучению экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия. Выявлены ключевые малые некодирующие РНК в исследуемых группах, профиль которых связан с рецептивным эндометрием. На основании полученных результатов сформулирован алгоритм ведения супружеских пар при подготовке



эндометрия к криопереносу, а также разработана значимая тест-система, которая позволит персонифицировать подход к проведению программ ВРТ.

Четвертая глава «Обсуждение полученных результатов» содержит обобщение и обсуждение результатов диссертационной работы, сравнение с современными данными литературных источников. Диссертант четко, подробно и обстоятельно представил анализ собственного материала и связал полученные данные с представленными исследованиями, что позволяет считать диссертационную работу законченным научным исследованием.

Пятая глава «Заключение» отражает общую характеристику работы, резюмируя каждую главу и полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов и определяют положения, выносимые на защиту.

Автореферат содержит все необходимые разделы и полностью отражает содержание диссертации. По содержанию и оформлению диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны на тему: «Индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с переносом размороженного эмбриона на основании оценки особенностей экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые данные о ключевых маркерах секрета эндометрия, свидетельствующего о рецептивности эндометрия у пациенток при переносе размороженного эмбриона, что позволит повысить эффективность программ ВРТ. Научная новизна, достоверность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,



утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30 июля 2014 года N 723, 21 апреля 2016 года N 335, 2 августа 2016 года N 748, 29 мая 2017 года N 650, 28 августа 2017 года N 1024, 1 октября 2018 года N 1168, 20 марта 2021 года N 426, 11 сентября 2021 года N 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Калугина Алла Станиславовна

«20» \_\_\_\_\_ 2023 год

Подпись доктора медицинских наук, профессора Калугиной А.С. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Беженарь Виталий Федорович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Телефон: 8 (812) 338-78-95.

E-mail: info@1spbgmu.ru