

ОТЗЫВ

**официального оппонента, д.м.н. Калугиной А.С.
на диссертационную работу Хечумян Л.Р. на тему
«Предикция эффективности программы вспомогательных
репродуктивных технологий с использованием
витамина К-зависимого белка периостина»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

Данная научная работа посвящена поиску способов повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием, поиску новых неинвазивных биохимических маркеров для возможности прогнозирования результатов лечения. Работа основана на исследовании роли витамина К-зависимого белка периостина, который характеризует качество ооцита, эмбриона, а также взаимодействие эмбриона и эндометрия, т.е. непосредственное участие в процессе имплантации.

В настоящее время вопросам прогнозирования программ ВРТ уделяется особое внимание. Известно, что неудачи имплантации являются причинами неэффективности лечения в программах ВРТ. Причины неудач могут быть как со стороны эмбриона, так и со стороны эндометрия. В процессе имплантации участвует множество различных факторов – интегринны, факторы роста, молекулы адгезии, экстрацеллюлярного матрикса и т.д., но нельзя не учитывать и качество эмбриона. Поскольку только морфологические критерии качества эмбрионов не обладают высокой точностью прогнозирования результатов лечения, то изучение, понимание и возможное, в будущем, управление процессами имплантации, делает поиск новых неинвазивных маркеров, влияющих на имплантацию весьма актуальным.

Данная работа представила комплексное изучение белка периостина, как предиктора эффективности лечения, были исследованы концентрации его в сыворотке крови, фолликулярной жидкости, уровень экспрессии в цервикальном секрете. Значимость данной работы состоит в том, что диссертант с позиций современных представлений рассмотрела факторы – неинвазивные биохимические маркеры, с помощью которых можно прогнозировать результаты программ ВРТ,

С этой точки зрения, данная диссертационная работа представляется своевременной, а цель исследования, поставленная автором, правомерной и четко сформулированной.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Работа выполнена на достаточном объеме выборки (100 пациенток, которые были разделены на 2 группы в зависимости от частоты наступления беременности). Методы, используемые в работе являются современными и высокоинформативными. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения.

Научная новизна

В рамках лечения бесплодия проведено изучение зависимости показателей фолликуло и эмбриогенеза, а также результатов программ ВРТ от уровня витамин К-зависимого белка периостина в фолликулярной жидкости, уровня витамина К в сыворотке крови, экспрессии мРНК периостина в эпителиальных клетках цервикального канала в «окно имплантации», полиморфизма генов метаболизма ксенобиотиков и гена витамин К-эпоксидредуктазного комплекса.

В ходе исследования так же было показано, что периостин играет детерминирующую роль в процессах фолликулогенеза, оогенеза, эмбриогенеза в программах ВРТ.

Установлена ассоциация экспрессии мРНК периостина в эпителиальных клетках цервикального канала в «окно имплантации» и частотой наступления беременности.

Практическая значимость

В работе четко показана прогностическая роль витамин К-зависимого белка периостина и экспрессии мРНК периостина в эпителиальных клетках цервикального канала в «окно имплантации» и взаимосвязь с результатами программ ВРТ. Кроме того, представлена ассоциация уровня витамина К в сыворотке крови с качеством эмбрионов, что позволяет прогнозировать и оптимизировать ведение пациентов в программах ВРТ, а также разработать персонализированный алгоритм с учетом длительности бесплодия и уровня периостина в фолликулярной жидкости.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в журналах, рецензируемых ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 32 таблицами и 20 рисунками. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Следует отметить перспективный дизайн исследования, который использовался для решения конкретных задач.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, и логично вытекающие из нее задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов научной работы в практику, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературы относительно современного состояния проблемы, представлены точки зрения разных авторов, отражающие неоднозначность подходов к решению данного вопроса. Использовано 145 литературных источников, из которых 20 работ отечественных и 125 - зарубежных.

Во второй главе традиционно представлен план и объем обследования, описание применяемых методик. Работа выполнена на достаточном материале с применением современных методов исследования: общеклинических, лабораторных, инструментальных, проводилась оценка эмбриологических показателей, исследование полиморфизма генов.

В третьей главе проведен подробный анализ клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп пациенток с оценкой их возраста, описанием характера менструальной и репродуктивной функции. Четко отражена взаимосвязь между уровнем периостина в фолликулярной жидкости и качеством полученных ооцитов и эмбрионов, оценена экспрессия мРНК периостина в соскобах эпителия цервикального канала в «окно имплантации», а также ассоциация между полиморфизмом гена витамина К-эпоксидредуктазного комплекса, генов системы метаболизма ксенобиотиков, уровнем витамина К с уровнем периостина и исходами программ ВРТ. Группы сравнимы между собой, проведен анализ на предмет конфаундинга.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме. Автору удалось логично и грамотно обобщить и обосновать полученные результаты.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты

исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций.

Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют теме и содержанию диссертации. Полученные в работе результаты имеют безусловную научную и практическую значимость, которая заключается в персонифицированном подходе при планировании лечения в программах ВРТ и возможности прогнозировать лечение.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Вопросы к диссертанту:

1. Каким образом экспрессия мРНК периостина оказывает влияние на процессы имплантации?
2. Почему в группе пациенток, у которых получены только зрелые ооциты, частота наступления беременности оказалась меньше, чем у пациенток, где были получены незрелые ооциты? Каков механизм влияния периостина в данном случае?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертационная работа Хечумян Л.Р. на тему «Предикция эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий с использованием витамин К-зависимого белка периостина», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – возможность прогнозирования с целью повышения эффективности программ ВРТ у пациенток с бесплодием.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных

результатов позволяют считать, что диссертационная работа Хечумян Л.Р. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и неонатологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент,
197022, РФ, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д.6, стр. 8,
тел. 8-(812)-338-78-53


Калугина Алла Станиславовна


Подпись д.м.н, А.С. Калугиной «заверяю»:

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Первый
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика
И.П. Павлова» Минздрава России, профессор,
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д.6 стр.
тел. +7 (812) 338-78-95

Подпись руки заверяю:

Спец. по кадрам

« 13 »


Веженарь Виталий Федорович