

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Елены Борисовны на диссертационную работу Хечумян Лусине Робертовны на тему «Предикция эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий с использованием витамин К-зависимого белка периостина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

Актуальность исследования.

Работа Хечумян Лусине Робертовны посвящена актуальной проблеме – поиску потенциальных неинвазивных биомаркеров качества ооцитов, эмбрионов и прогнозирования наступления клинической беременности в программах ВРТ.

Ежегодно примерно у 70 миллионов супружеских пар в мире диагностируется бесплодие. Среди всех доступных в настоящее время методов лечения наиболее эффективными являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). По данным литературы, приблизительно 2,5% детей в Европе и 1,5% детей в Северной Америке рождаются вследствие применения различных методик ВРТ. Несмотря на постоянное совершенствование технологий стимуляции суперовуляции и культивирования гамет и эмбрионов, частота наступления клинической беременности в расчете на один цикл ЭКО не превышает 30-40%.

Основными факторами, определяющими вероятность рождения здорового ребенка, являются качество переносимых эмбрионов, рецептивность эндометрия и хорошо сбалансированное взаимодействие эмбриона и эндометрия. Имплантация эмбриона представляет собой один из важных этапов для достижения успеха в программе ВРТ. Это комплекс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых пара- и аутокринными факторами. В настоящее время исследователями разных стран уделяется большое внимание изучению поиску новых неинвазивных маркеров качества ооцитов, эмбрионов, характеризующих

процесс взаимодействия эндометрия и эмбриона при имплантации и ведется поиск новых информативных биологических маркеров, позволяющих прогнозировать наступление беременности в программах ВРТ.

Исходя из вышесказанного, актуальность темы исследования представляет большой научный интерес, поскольку вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с каждым годом приобретают все более широкое распространение в связи с ростом бесплодия в браке, однако процент эффективности лечения в программе ЭКО остается недостаточно высоким.

С этой точки зрения данная диссертационная работа своевременна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают 6 задач.

Научная новизна.

В результате исследования автором был сделан вывод, что анализ клинико-анамнестических данных позволил выделить дополнительный критерий успешного лечения у исследуемых пациенток в программе ВРТ явились: совокупность параметров возраста, ИМТ, АМГ, длительности бесплодия, наличия неудачных попыток ВРТ в анамнезе. В работе проведен анализ ассоциации уровня витамина К, уровня витамин К-зависимого белка периостина, уровня экспрессии мРНК гена периостина в эпителиальных клетках цервикального канала пациенток в «окно имплантации», а также полиморфизма ряда генов с качеством ооцитов, эмбрионов и частотой наступления беременности. Определено пороговое значение уровня витамина К в сыворотке крови при овариальной стимуляции, в зависимости от которого показана ассоциация уровня витаминка К с качеством эмбрионов. Выявлена обратная корреляция между средним уровнем периостина в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов. Установлена ассоциация уровня экспрессии мРНК гена

периостина в соскобах эпителия из цервикального канала в "окно имплантации" с частотой наступления беременности у пациенток при ВРТ с развивающейся беременностью по сравнению с группой пациенток с последующей потерей беременности. Определено пороговое значение уровня экспрессии мРНК гена периостина в соскобах эпителия из цервикального канала, в зависимости от которого показана ассоциация между уровнем экспрессии мРНК гена периостина и частотой наступления беременности у пациенток с наличием незрелых ооцитов.

Практическая значимость.

В результате исследования показана целесообразность включения в схему предварительного обследования пациенток определения уровня витамина К в сыворотке крови, определения уровня экспрессии мРНК гена периостина в соскобах эпителия из цервикального канала в «окно имплантации» и уровня белка периостина в фолликулярной жидкости у пациенток после овариальной стимуляции, что может являться дополнительным прогностическим критерием наступления беременности в программе ВРТ.

На основании полученных данных разработаны практические рекомендации и оптимизирован алгоритм индивидуального ведения пациенток в программе ВРТ с учетом возраста пациенток, наличия неудачных попыток ВРТ в анамнезе, уровня периостина в фолликулярной жидкости, уровня экспрессии мРНК периостина в эпителиальных клетках цервикального канала женщин в «окно имплантации» и уровня витамина К в сыворотке крови, что дополнительно позволило осуществить селекцию оптимального эмбриона для переноса в полость матки.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

По теме диссертации опубликовано 3 работы, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикаций результатов диссертационных исследований.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, на 121 страницах, иллюстрирована 32 таблицами и 20 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки (100 пациенток), поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обосновывается актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно современных представлений об изучении витамин К-зависимого белка периостина, который, по данным литературы, может являться новым неинвазивным маркером качества ооцитов, эмбрионов и предиктором частоты наступления беременности. Подробно на основании внушительного числа проанализированных публикаций описана биологическая роль белка периостина в различных органах и тканях. Использовано 145 литературных источников, из которых 20 работ на русском языке и 125 работа на английском языке. На современном уровне

освещена молекулярно-биологическая часть работы, роль витамин К-зависимого белка периостина в процессах реализации репродуктивной функции женщины, а также обоснованность изучения исследуемых генов на основании данных литературы.

Во второй главе представлен план и объем обследования, описаны методики исследования. Дизайн исследования отображен четко. Работа выполнена с применением современных общеклинических, инструментальных, математических и статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования было проведено определение уровня периостина в фолликулярной жидкости, уровня витамина К в сыворотке крови, полиморфизма гена витамин К-эпоксид редуктазного комплекса (VKORC1), также определение уровня экспрессии мРНК гена периостина в эпителиальных клетках цервикального канала в «окно имплантации».

С целью выявления прогностической роли белка периостина в исходах программы ЭКО/ИКСИ для анализа полученных результатов и выделения возможных анамнестических и клиничко-лабораторных предикторов успеха лечения пациентки были разделены на две группы: 1 группу составили - 28 женщин, у которых в результате лечения в программе ЭКО наступила клиническая беременность, 2 группу - 72 пациентки с отрицательным результатом лечения.

В третьей главе проведен подробный анализ клиничко-анамнестических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, описанием характера менструальной и репродуктивной функции женщин, представлена подробная характеристика пациенток по перенесенным гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам, а также проанализирован исход предыдущих программ ЭКО (при наличии таковых в анамнезе). В данной главе отражены результаты клиничко-лабораторного обследования пациенток, приведен сравнительный анализ параметров гормонального

статуса женщин, фолликуло-, оогенеза, раннего эмбриогенеза и исходов программ ВРТ. Показана ассоциация с частотой наступления беременности у исследуемых пациенток с учетом возраста, ИМТ, АМГ, длительности бесплодия, наличия неудачных попыток ВРТ в анамнезе. Обозначенные параметры в совокупности являлись дополнительным клинико-анамнестическим прогностическим критерием частоты наступления беременности в программе ВРТ.

Определено пороговое значение уровня витамина К в сыворотке крови при овариальной стимуляции, в зависимости от которого показана ассоциация уровня витаминка К с качеством эмбрионов. Выявлена обратная корреляция между средним уровнем периостина в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов. Установлена ассоциация уровня экспрессии мРНК гена периостина в соскобах эпителия из цервикального канала в "окно имплантации" с частотой наступления беременности у пациенток при ВРТ с развивающейся беременностью по сравнению с группой пациенток с последующей потерей беременности. Определено пороговое значение уровня экспрессии мРНК гена периостина в соскобах эпителия из цервикального канала, в зависимости от которого показана ассоциация между уровнем экспрессии мРНК гена периостина и частотой наступления беременности у пациенток с наличием незрелых ооцитов.

На основании полученных данных разработан и оптимизирован алгоритм персонализированного ведения программ ВРТ с учетом возраста, наличия неудачных попыток в анамнезе и уровня витамин К-зависимого белка периостина в фолликулярной жидкости.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Был использован однофакторный анализ, корреляционный анализ, построены ROC-кривые. При этом 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 обоснованы, логично вытекают из данных исследования.

В заключительной главе в обобщенном виде представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по обследованию и ведению пациенток, страдающих бесплодием в программе ВРТ. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации, могут быть использованы в клинической практике.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хечумян Лусине Робертовны 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 – предикция эффективности программ ВРТ у пациенток с бесплодием на основании изучения роли витамин К-зависимого белка периостина.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Хечумян Лусине Робертовны полностью 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 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), 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:

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ,
научный консультант отделения вспомогательных
репродуктивных технологий ГБУЗ МО
«Московский областной перинатальный центр»
1439000, Московская область,
г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.
тел. 8(498)520-10-95
e-mail:doctor_rudakova@mail.ru


Елена Борисовна Рудакова

Подпись д.м.н., профессора Е.Б. Рудаковой «заверяю»:

Заместитель главного врача
по кадрам ГБУЗ МО
«Московский областной
перинатальный центр»


Елена Сергеевна Самбрицкая

« ____ » _____ 2019 г.

