

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Краснопольской Ксении Владиславовны о  
диссертации Кулаковой Елены Владимировны**

**«Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием  
вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным  
генетическим тестированием эмбрионов», представленной на соискание  
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 –  
акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Кулаковой Е.В. посвящена решению актуальной проблемы современной медицинской науки, а именно совершенствованию тактики ведения пациентов с бесплодием с применением преимплантационного генетического тестирования эмбрионов. В настоящий момент отсутствие беременности после 1 года половой жизни без предохранения регистрируют у почти 15% взрослого населения репродуктивного возраста. При этом частота бесплодия в популяции (в том числе и российской) стремительно растет, затраты государства и самих граждан на лечение данной патологии также с каждым годом увеличиваются. В качестве технологии, которая может помочь решению проблемы бесплодного брака в последние десятилетия предложено преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, однако не определена его клиническая целесообразность и экономическая выгодность при различных формах бесплодия.

Представленная диссертационная работа Кулаковой Е.В. в значительной степени решает проблему бесплодного брака с помощью дифференцированного подхода к применению преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах ВРТ, снижая риски рождения детей с генетическими нарушениями. Цель, поставленная автором

диссертационной работы, убедительная и масштабная, направлена на решение важной задачи репродуктивной медицины.

Для достижения поставленной цели автор проанализировал более 13 тысяч больных с бесплодием, обращающихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий. Можно уверенно говорить о том, что диссертация является **оригинальным завершенным научным исследованием**, в ее основу положены результаты собственных исследований диссертанта, проводившихся в период с 2014 по 2022 гг., изучение архивных материалов и историй болезни, а также литературных источников.

Впервые в России были проанализированы клинико-anamнестические данные большой когорты мужчин и женщин, обращающихся к экстракорпоральному оплодотворению, выделены группы больных, для которых применение преимплантационного генетического тестирования не только клинически показано, но и экономически выгодно.

Работа производит очень хорошее впечатление, она написана высоконаучным языком по традиционной схеме, содержит большое количество диаграмм и таблиц. Автором проведен глубокий анализ изучаемой проблемы, рассмотрен и проанализирован широкий спектр существующих подходов по ее исследованию. В работе использованы современные молекулярно-биологические и генетические методы исследования эмбрионов, предложен персонафицированный алгоритм обследования супружеских пар с бесплодием. Список литературы содержит 282 наименования.

### **Оценка научной новизны и ценности полученных результатов**

Научная новизна диссертации заключается в комплексном подходе к оценке клинической необходимости и экономической выгоды проведения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Значительная часть неудач имплантации и ранних

репродуктивных потерь связаны с анеуплоидными эмбрионами. Кулакова Е.В. на основе научного и клинического анализа доказала, что применение преимплантационного генетического тестирования в группе мужчин с азооспермией и использованием сперматозоидов, полученных при хирургическом их извлечении из ткани яичка, позволяет существенно снизить риск рождения детей с генетическими нарушениями и является экономически выгодной стратегией. Впервые показано, что уровень копийности митохондриальной ДНК в клетках трофобласта может быть дополнительным маркером выбора эмбриона для переноса в полость матки и как критерий успешного ее пролонгирования до 12 недель гестации в группе женщин позднего репродуктивного возраста. Автором разработан дифференцированный подход к использованию культуральных сред, содержащих гиалуроновую кислоту, в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Научно обосновано эффективное применение гиалуроновой кислоты только у женщин старше 35 лет.

Кулаковой Е.В. уточнены данные о целесообразности использования преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у женщин позднего репродуктивного возраста. Показана частота появления генетически аномальных эмбрионов в каждой возрастной группе. Это касается как женщин, так и мужчин, проходящих лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

Исследование подтвердило высказанное ранее предположение о том, что у фертильных супружеских пар, носителей моногенной патологии, эффективность программ ПГТ-А и ПГТ-М высока, а риск рождения больного ребенка существенно снижается.

Важным аспектом в исследовании была оценка возможности переноса эмбрионов с мозаицизмом с позиций клинической целесообразности и этических требований. Автором в диссертационной работе на основании собственных научных и медицинских данных даны рекомендации о

возможности переноса эмбрионов с мозаицизмом в разных клинических случаях.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**, изложенных в диссертации, находится на высоком научном уровне. Это обусловлено глубоким анализом полученных клинических данных, использованием современных молекулярно-генетических методов оценки преимплантационных эмбрионов в программах ВРТ, обстоятельным и критическим обоснованием собственных результатов и адекватным статистическим анализом.

Все части диссертационной работы научно обоснованы, выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов работы.

Научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны, наиболее важная часть, которых внедрена в педагогический процесс и практическую медицину. Основные положения диссертации изложены в 19 печатных работах в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

#### **Научно-практическая значимость положений, выводов и рекомендаций**

Диссертация Кулаковой Е.В. является фундаментальным исследованием, результаты которого вносят значимый вклад в решение проблемы бесплодного брака, а именно определено место преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у различных категорий больных. Было научно доказано, что паритет бесплодия родителей является важным фактором при назначении генетического тестирования эмбрионов для существенного снижения риска рождения детей с генетическими аномалиями. Полученные автором данные расширяют представления о влиянии фактора бесплодия на процесс развития эмбриона, в частности на его генетический статус. Результаты диссертации Кулаковой Е.В. поднимают на новый качественный уровень и расширяют представления о

преимплантационном развитии эмбриона человека в зависимости от качества половых клеток при патологиях репродуктивной функции.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что автором предложен эффективный персонифицированный алгоритм ведения супружеской пары в программах лечения бесплодия методами ВРТ, обозначен круг задач и решений, связанных с переносом эмбриона с мозаицизмом в полость матки, а также рассчитана экономическая составляющая программ экстракорпорального оплодотворения. Расчеты стоимости программ в виде клинико-экономических моделей позволяют на государственном уровне убедительно и доказательно говорить о финансировании программ ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов за счет средств фондов обязательного медицинского страхования определенным категориям больных с бесплодием.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, разработке протоколов ведения пациентов с различными формами бесплодия и дифференцированным подходом к назначению преимплантационного генетического тестирования эмбрионов, проведении клинико-анамнестического исследования, выполнении всех манипуляций в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, статистическом анализе полученных данных, обработке и интерпретации результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

### **Заключение**

Обсуждаемая диссертация Кулаковой Е.В. «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно

квалифицировать как новое крупное научное достижение в области репродуктивной медицины.

Результаты исследования Кулаковой Е.В. имеют принципиально важное теоретическое и практическое значение для области репродуктивной медицины, связанной с экстракорпоральным оплодотворением.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, 28.08.2017 №1024 01.10.2018 №1168, от 26.05.2020 №75), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, руководитель отделения репродуктологии  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии».

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а.

Тел.: +7 (495) 011-00-42

e-mail: pr@moniiag.ru

Краснопольская Ксения Владиславовна

«12 10 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Краснопольской К.В.  
заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО МОНИИАТ,  
доктор медицинских наук

Никольская Ирина Георгиевна

