

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Калугиной Аллы Станиславовны по диссертационной работе Кулаковой Елены Владимировна на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.4.

Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Проблема бесплодного брака в настоящее время касается большинства развитых стран мира, в том числе Российскую Федерацию. Главной причиной чрезвычайного резкого снижения репродуктивных возможностей супружеских пар является позднее вступление в брак и увеличение возраста рождения первого ребенка. Средний возраст женщин, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ, с каждым годом неуклонно растет. Значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий, появление новых методов преимплантационного генетического тестирования эмбрионов позволили оптимизировать программы и сократить время для достижения беременности. Инновационные внедрения в области технологий секвенирования, которые с успехом применяются в практической медицине, дали возможность специалистам в области репродуктивной медицины получить глубокое понимание генетической основы заболеваний человека, в том числе бесплодия. Врачи все чаще могут применять молекулярно-биологические знания для оказания пациентам персонализированного лечения. К таким методам относится преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, которое значительно снижает риски рождения детей с генетическими нарушениями

и позволяет уменьшить время до рождения ребенка при лечении бесплодия методами ВРТ, что является крайне важным. Однако нет однозначного понимания и научного обоснования назначения ПГТ эмбрионов при различных формах бесплодия. Именно решению данной проблемы посвящена представленная диссертация Кулаковой Елены Владимировны.

В диссертационной работе на большой группе обследованных и пролеченных супружеских пар научно, клинически и экономически обосновано применение генетического тестирования эмбрионов для оптимизации лечения бесплодия методами ВРТ, предложен алгоритм персонализированной медицинской помощи. Такое масштабное исследование пациентов, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов, выполнено впервые.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертации Кулаковой Елены Владимировны не вызывает сомнений. Впервые на клинических данных крупного национального медицинского центра проведен научный анализ пациентов, которые за более 6-летний период обращались для лечения ВРТ, выявлена структура причин обращаемости для преимплантационного генетического тестирования эмбрионов для снижения рисков рождения детей с хромосомными и генными нарушениями. В работе детально проанализированы различные нозологические группы (поздний репродуктивный возраст как мужчин, так и женщин, синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз I и II стадий распространения, невынашивание беременности, фактор мужского бесплодия, носительство моногенных заболеваний и нарушения кариотипа) на предмет клинической эффективности и целесообразности назначения ПГТ эмбрионов в программах ВРТ.

Важным с научно-практической точки зрения является раздел диссертации, посвященный переносу эмбрионов с мозаицизмом. Впервые предложены методы оптимизации переноса эуплоидного эмбриона — оценка копийности митохондриальной ДНК и культуральных сред с гиалуроновой кислотой. Разработаны рекомендации междисциплинарного сотрудничества акушеров-гинекологов с клиническими генетиками для персонализированного медицинского консультирования бесплодной супружеской пары для выработки оптимальной тактики достижения рождения здорового ребенка.

Кулаковой Елене Владимировне в диссертационном исследовании удалось выявить независимые факторы, способные как увеличить, так и снизить частоту наступления беременности при лечении методами ВРТ у различных групп пациентов, что позитивно влияет на оптимизацию лечебно-профилактической помощи и приближает к решению одной из важнейших государственных задач — снижению младенческой смертности и инвалидизации детей.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель и задачи исследования Кулаковой Елены Владимировны сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. В исследовании использованы современные высокотехнологичные лабораторные методы (высокопроизводительное секвенирование нового поколения) оценки генетического статуса эмбриона в программах ВРТ, что делает полученные результаты сопоставимыми с международными данными. Все научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы, подкреплены результатами статистического анализа. Выводы диссертации Кулаковой Елены

Владимировны закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют как научное, так и практическое значение. Полученные в ходе исследования результаты позволили выработать практические рекомендации по ведению пациентов при лечении бесплодия методами ВРТ.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 254 страницах текста, состоит из введения, 12 глав собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 39 рисунками, содержит 37 таблиц. Список литературы включает 282 источника, из них 256 — зарубежных авторов. Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в ней освещены современные данные о решении проблемы бесплодного брака, указаны пути преодоления бесплодия методами ВРТ с применением преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у различных категорий больных. Проанализированы клинические и этические аспекты переноса эмбрионов с мозаицизмом с позиций безопасности и эффективности.

Во второй главе диссертации автор описывает современные методы генетического тестирования эмбрионов в программах ВРТ, а также возможности забора биологического материала. Грамотно описаны самые современные технологии тестирования эмбрионов с подробным указанием их преимуществ и недостатков.

Третья глава диссертации подробно и четко отражает материал и методы, описаны общая структура исследования, критерии

включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, основные направления исследования, отражены этические аспекты, методы статистической обработки материала. Используемые в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые методики статистической обработки материала.

В последующих главах излагаются собственные результаты. Каждая глава посвящена выделенной нозологической группе больных из проанализированной структуры частоты обращаемости пациентов к преимплантационному генетическому тестированию при лечении бесплодия методами ВРТ. Общая выборка составили 13 595 супружеских пар – на первом этапе, 3 321 — на последующих. Приведена характеристика исследуемых больных, данные о полноте их обследования и его соответствии требованиям клинических рекомендаций. Каждая анализируемая группа больных с бесплодием всесторонне обследована, определена клиническая целесообразность назначения преимплантационного генетического тестирования для снижения рисков рождения детей с генетическими нарушениями.

Крайне интересны результаты экономической целесообразности назначения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у пациентов с бесплодием. Автор, используя данные государственного финансирования программ лечения бесплодия, обосновывает необходимость применения генетического тестирования у женщин позднего репродуктивного возраста и при тяжелых формах нарушения сперматогенеза. Как показывают мировые результаты лечения мужского бесплодия, эта категория является трудной с позиций «быстрого» лечения: у таких супружеских пар при оплодотворении сперматозоидами, полученными при биопсии яичка, крайне снижена частота наступления

беременности, резко возрастает риск невынашивания, снижается число родов.

Обозначенные в диссертации практические рекомендации по применению преимплантационного генетического тестирования эмбрионов позволят решить проблему бесплодия у мужчин с нарушениями сперматогенеза. Возможно, целесообразно включить полученные в диссертации Кулаковой Елены Владимировны данные в клинические рекомендации по лечению мужского бесплодия.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, проведено их сравнение с результатами других исследований, касающихся освещаемых вопросов. Обращает внимание четкость и логический подход к представлению и анализу полученных данных. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Сформулированные практические рекомендации вносят существенный вклад в развитие репродуктивной медицины.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Автору указаны технически устранимые недочеты. Но есть несколько вопросов:

1. Чем объясняется больший процент неразвивающихся беременностей после ПГТ-А в молодой группе до 30 лет (17%) по сравнению с группой пациенток 31-36 лет (7%)? И каковы с Вашей точки зрения их причины?

2. Какова была приоритетность выбора мозаичных эмбрионов для переноса? Используете ли Вы информацию о проценте мозаицизма и его характере (полные хромосомы или сегментарные моносомии, трисомии)? Из эмбрионов с каким видом мозаицизма чаще наступают беременности?
3. Каким методом выполняли инвазивную пренатальную генетическую диагностику у этой группы пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение одной из актуальных научных проблем здравоохранения — совершенствование тактики ведения пациентов с бесплодием и снижение риска рождения детей с генетическими и хромосомными заболеваниями.

Сформулированные задачи полностью решены, поставленная цель достигнута. По актуальности поднятой проблемы, по примененному комплексу методов, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны соответствует всем требованиям 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.

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
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел: 8-921-923-97-92,
E-mail: alla19021962@gmail.com

доктор медицинских наук, профессор

Калугина Алла Станиславовна

«06» 10 2022 г.

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

Ученый секретарь Первого
Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета
имени академика И.П. Павлова,
доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович