

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИИ Кулаковой Елены Владимировны на тему:
«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»**

Произошедшие социальные и экономические изменения последних лет сказались и продолжают сказываться на демографической ситуации и репродуктивном здоровье населения России. Вопросы репродуктивного здоровья были и остаются актуальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и социальное значение.

Деятельность акушерско-гинекологической службы тесно связана с состоянием репродуктивного здоровья населения и его воспроизводством. Особое значение наряду с организационными и социальными мерами приобретает использование в клинической практике новых диагностических и лечебных технологий, разработанных на основе достижений фундаментальных исследований в различных областях науки.

Особую медико-социальную значимость при имеющихся место негативных демографических тенденциях в стране приобретает внедрение эффективных репродуктивных технологий в терапию женского и мужского бесплодия. В связи с этим разработка новых технологий, анализ и обобщение полученных данных с целью дальнейшего совершенствования методов вспомогательных репродуктивных технологий является сегодня актуальным и перспективным. Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья является одной из важнейших медицинских и государственных задач, благополучное решение которых определяет возможность воспроизводства

населения и сохранения здорового генофонда нации. Представленная диссертационная работа Кулаковой Е.В. решает важную государственную задачу — снижение рисков рождения детей с генетическими нарушениями, снижение детской инвалидности, профилактика младенческой смертности по причине пороков развития у детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Исходя из положений, сформулированных в автореферате, можно заключить, что структура диссертационной работы выстроена последовательно и логично. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и характеризуется четкостью формулировок цели, задач и результатов.

К наиболее значимым результатам диссертации, имеющим элементы научной новизны, можно отнести следующие:

- разработку и обоснование применения преимплантационного генетического тестирования у супружеских пар с различными факторами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- собственный положительный опыт и научное обоснование возможности использования для переноса в полость матки эмбрионов с мозаицизмом;
- формулирование новых критериев отбора эмбриона на перенос по степени копийности митохондриальной ДНК в клетках трофобласта;
- обоснование дифференцированного подхода к назначению культуральных сред с гиалуроновой кислотой при переносе генетически нормального эмбриона;
- разработка стратегии ведения пациентов с бесплодием с учетом различных факторов, в том числе с учетом возраста женщины,

возраста мужчины, показателей эякулята, сопутствующих гинекологических диагнозов;

- предложенную модель учета экономических затрат на применение преимплантационного генетического тестирования в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Данные положения являются не только результатами, обладающими научной новизной, но и имеющими практическое значение для развития репродуктивной медицины и части, связанной с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

С точки зрения недостатков в работе, следует отметить то, что в исследовании не описываются особенности и целесообразность проведения преимплантационного генетического тестирования у женщин с наружным генитальным эндометриозом III и IV стадий распространения. Однако это не снижает несомненных перечисленных достоинств диссертационной работы Кулаковой Е.В.

По теме исследования опубликовано 19 научных работ, результаты доложены на многочисленных российских и международных конгрессах, конференциях и форумах.

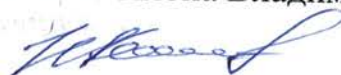
В целом автореферат позволяет сделать вывод о том, что диссертация Кулаковой Е.В. на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» выполнена на достаточно высоком научном уровне, представляет собой самостоятельное завершённое исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора наук, а именно 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) и ее автор,

Кулакова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук (по специальности 3.1.4.- Акушерство и гинекология), доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Тел.: +7(961)795-63-61.
E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Курносенко Илона Владимировна

« 2 » ноября 2022 года



Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии Курносенко Илоны Владимировны заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
кандидат медицинских наук

Братникова Галина Ивановна

« 2 » ноября 2022 года



ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ Кулаковой Елены Владимировны на тему:
«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»

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) без сомнений являются наиболее эффективным методом достижения беременности у супружеских пар, страдающих бесплодием. Несмотря на современные исследования в области репродукции и постоянное совершенствование методов ВРТ, частота наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не превышает 30–40% в расчете на перенос эмбрионов. На результативность программ ЭКО влияет множество факторов, но основополагающим является установление «диалога» между эуплоидным эмбрионом и рецептивным эндометрием.

Рассматриваемая проблематика в диссертационной работе является актуальной в связи с реализуемой в России стратегией персонализированной медицины. Важнейшим элементом персонализированной медицины являются технологии генетической диагностики, в ходе которых осуществляется анализ ДНК. Применение таких методов в настоящее время охватывает все этапы жизни человека, в том числе с целью диагностики патогенных мутаций у эмбриона *in vitro* в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Данные термины объединены в преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). ПГТ выполняется для определения генетических аномалий путем анализа ДНК, полученной из

эмбрионов на стадии бластоцисты и применяется для выявления хромосомных структурных перестроек, моногенных/одиночных генных дефектов и анеуплоидий. Анеуплоидии, как известно, являются причиной примерно 50–70 % выкидышей в популяции. Существующие в настоящее время методы морфологической оценки качества эмбрионов не позволяют исключить перенос анеуплоидного эмбриона в полость матки.

Внедрение ПГТ-А в клиническую практику врача репродуктолога позволяет исключить вероятность переноса анеуплоидного эмбриона в полость матки и повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Однако целесообразность применения ПГТ-А у различных групп пациентов с высоким риском образования анеуплоидных эмбрионов требует обсуждений. В диссертационной работе Кулаковой Е.В. тщательно выверены и обоснованы критерии отбора пациентов, основанных на индивидуальных клиничко-анамнестических данных пар, которые проходят лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий, с целью проведения генетического тестирования эмбрионов.

В частности, результаты ПГТ-М позволяют выбрать оптимальные эмбрионы для последующего переноса в полость матки и рождения здорового ребенка у носителей моногенных заболеваний. К таким заболеваниям можно отнести синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы, муковисцидоз, миодистрофию Дюшенна, фенилкетонурию, спинальномышечную атрофию и другие заболевания. Следовательно, развитие научных исследований в данной отрасли репродуктивной медицины позволят не только получить поколение здоровой нации, но и предупредить экономические расходы и развитие социальных проблем в будущем, что и определяет основную линию развития научных изысканий в данной работе.

Диссертационная работа выстроена последовательно и логично. Автореферат диссертации содержит все разделы с четкой формулировкой целей, задач и результатов. Обоснована экономическая целесообразность и представлены необходимые расчеты применения преимплантационного генетического тестирования в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Одним из ярких акцентов в работе является прицельное рассмотрение использования культуральных сред с гиалуроновой кислотой у категории пациенток старшего репродуктивного возраста при переносе генетически нормального эмбриона с целью повышения результативности программы ЭКО, а также индивидуальное определение уровня копийности мтДНК, что также подчеркивает связь с основной стратегической задачей в сфере персонализированной медицины.

Положения диссертации представляют собой оригинальные веяния современной науки с явными фундаментальными результатами и имеют практическое значение для развития медицины в целом и репродукции в частности, связанной с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Исходя из вышеизложенного, диссертация Кулаковой Е.В. на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» выполнена на достаточно высоком научном уровне, представляет собой самостоятельное завершенное исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а именно 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) и ее автор, Кулакова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
ЦКБ Управления делами Президента
Российской Федерации
Тел.: +7(467)530-01-11.
E-mail: ckbdms@cchr.ru
121359, г. Москва, ул. Маршала
Тимошенко, д. 15.


Зарубина Елена Николаевна

«3» ноября 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Зарубиной Елена Николаевны заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам
ЦКБ Управления делами Президента
Российской Федерации

«3» ноября 2022 года


Евтишенкова Екатерина Вячеславовна



ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации Кулаковой Елены Владимировны на тему:
«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**

К настоящему времени, благодаря научным достижениям последних лет, внедрению современных репродуктивных технологий, удалось добиться эффективности лечения у большинства больных, страдающих бесплодием независимо от его формы. Последние десятилетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм бесплодия, что дает основание высказать положение о принципиальном решении данной проблемы.

Функциональное бесплодие, обусловленное эндокринными нарушениями пациенток, которые в свою очередь ведут к нарушениям процессов фолликулогенеза и овуляции, продолжают занимать лидирующее место в структуре причин бесплодия (30%). Благодаря достижениям современной науки и усилиям клиницистов, ряд вопросов можно считать принципиально решенными.

Вместе с тем, возникают новые проблемы, которые, по всей видимости, тесно связаны с существующей и усиливающейся дезадаптацией организма человека в связи с меняющимися условиями окружающей среды. Большое значение приобретают болезни щитовидной железы, метаболические синдромы, инсулинрезистентность, избыточный вес. Откладывание реализации репродуктивной функции в связи со сменой социальной парадигмы приводит к обращению к врачам по поводу лечения бесплодия в старшем репродуктивном возрасте, что неизбежно оказывает негативное влияние на полученные в ходе лечения гаметы.

В свете достижений в области вспомогательной репродукции наряду с наступлением желанной беременности не менее важное значение имеет вопрос о репродуктивных исходах и полноценности полученного потомства.

Врожденные пороки развития, хромосомные и моногенные заболевания представляют чрезвычайно важную медицинскую и социальную проблему. Уникальность этой проблемы состоит в ее многогранности - ее решение невозможно не только без применения высоких медицинских технологий, но и без принципиально новых организационных подходов.

Проведенные исследования в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова выдвигают вопрос о роли и месте преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) в лечении бесплодия методами ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста, у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а так же особое внимание уделено проблеме мужского бесплодия в рамках программы ЭКО с ПГТ.

Отдельно следует выделить значимость исследования группы фертильных пациентов с носительством моногенных заболеваний. Проведение преимплантационного генетического тестирования моногенных заболеваний (ПГТ-М) дает возможность избежать сложного решения о необходимости прерывания беременности в случае аномального генотипа у плода, а также развития возможных осложнений у матери в связи с абортom. Более того, проблема инвалидности с детства имеет и свой морально-психологический аспект. Появление в семье ребенка-инвалида откладывает свой отпечаток на взаимоотношения супругов, произошедшая трагедия нередко приводит к распаду семьи.

В автореферате диссертационной работы Кулаковой Елены Владимировны определены точные критерии отбора пар, проходящих лечение методами ВРТ, с целью проведения ПГТ. Определение показаний имеет

первостепенное значение для эффективного применения технологии, обеспечения ее диагностической ценности, а также для предотвращения ее немедицинского использования.

Согласно последовательному и логичному изложению основных разделов диссертационной работы не вызывает сомнений, что внедрение преимплантационного генетического тестирования в клиническую практику врача репродуктолога позволит улучшить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Тщательно обоснованный экономический подход к анализу проведенных программ с генетическим анализом эмбрионов и программ без таковых исследований открывает новые постулаты в пользу использования ПГТ у пар с определенными клинико-анамнестическими факторами и в определенной степени поможет снизить финансовые затраты государства на реабилитацию детей-инвалидов.

Результаты исследования были изложены на российских и международных конгрессах и форумах, по теме диссертации было опубликовано 19 научных работ. Исходя из основных положений диссертационной работы практическая значимость и научная новизна прослеживается во всем исследовании, не оставляя сомнений, что ПГТ должен встать в один ряд с пренатальной диагностикой и являться предметом репродуктивного выбора.

Диссертация Кулаковой Е.В. на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» выполнена на достаточно высоком научном уровне, представляет собой самостоятельное завершённое исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а именно 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) и ее автор,
Кулакова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и
гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии Медицинской Академии
АО Группы компаний «МЕДСИ»
Заслуженный деятель науки РФ
Заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук, профессор
123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.16
тел: 8 (916) 576-54-32
e-mail: kira.ef@medsigroup.ru



Евгений Федорович Кира

«04» 11 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Ф. Кира заверяю:

Главный специалист управления трудовых отношений

Градусова Наталья Николаевна

«04» 11 2022 г.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кулаковой Елены Владимировны 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 исследования

Необходимость повышения уровня репродуктивного здоровья населения России чрезвычайно актуальна для повышения человеческого капитала страны в новых технологических условиях всеобщей цифровой трансформации. Всемирная организация здравоохранения отмечает статистически достоверное снижение репродуктивного потенциала женщин и мужчин в большинстве стран мира. Разработка и внедрение более эффективных методов и новых репродуктивных технологий, вызвано потребностью в снижении количества циклов проведения программ экстракорпорального оплодотворения, что могло бы значительно повысить экономическую, медицинскую и социальную эффективность использования биомедицинских ресурсов.

С учетом изменения репродуктивного поведения российских женщин в сторону увеличения возраста рождения первого ребёнка генетический контроль будущего плода – важный инструмент управления риском в персонифицированной предиктивной медицине. Таким образом, тематика диссертационного исследования Кулаковой Елены Владимировны чрезвычайно актуальна.

Научная новизна

Соискателем разработана новая тактика ведения пациентов с возможными генетическими нарушениями эмбрионов, новые программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Фундаментальная исследовательская работа на эмбрионах человека выполнена впервые в России. Важно было соблюсти этические и законодательные нормы, правила работы с таким сложным биологическим материалом, как эмбрион человека доимплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование решает одну из важных задач здравоохранения проблемы и предлагает индивидуализированную, клинически обоснованную и экономически выгодную стратегию ведения супружеских пар с бесплодием при лечении методами ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием (ПГТ) эмбрионов.

Статистическая обработка данных проведена современными методами с помощью «Microsoft Excel» и статистической программы SPSS Statistics 22 (США). Применяли χ^2 -тест для анализа категориальных данных и тест Манна–Уитни при попарном сравнении данных, отличных от нормального

распределения. При распределении признаков, отличающихся от нормальных, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Величину порогового уровня значимости (p) во всех исследованиях принимали равной 0,05.

Проведён качественный клинико-экономический анализ Построены 20 марковских моделей, представляющих собой марковские процессы с дискретным временем.

Для сравнения сценариев использовали метод «затраты–эффективность», критерием эффективности служило число живорождений на 1000 пар. Затраты рассчитывали с позиции оценки стоимостных показателей в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

Исследование выполнено на большом клиническом материале с глубоким анализом клинико-anamnestических данных, длительным мониторинге результатов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий 13595 парс бесплодием закономерно позволило автору сделать вывод о значимой положительной роли профилактических мероприятий по рождению больного потомства в семьях с генетическими изменениями; разработать пути повышения эффективности программы ВРТ.

У пациентов с нарушением репродуктивной функции имеется высокий уровень генетических мутаций. Это свидетельствует о необходимости проведения консультирования с различными методами обследования супружеских пар с бесплодием. У пар с генетическими изменениями, высоким риском рождения больного ребенка, необходимо проводить оптимизацию программы ВРТ, разрабатывать новые профилактические мероприятия, которые позволят снизить число рождения больного потомства в этой группе.

Внедрение технологии преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), позволит повысить эффективность ВРТ и предотвратить наступление беременности генетически больным плодом.

Диссертационная работа Е.В. Кулаковой «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов», является законченным научным трудом.

На достоверность выводов и рекомендаций, изложенных в работе, указывают большой объем выполненного исследования, примененные методы диагностики и способы обработки полученного материала. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на результатах собственных исследований, соотнесенных с актуальными современными литературными данными.

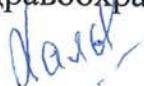
Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для оптимизации тактики лечения пациентов с бесплодием в программе ЭКО с применением методов преимплантационного генетического тестирования, в связи с чем имеют высокую практическую значимость. В целом работа представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов.

Материалы диссертации опубликованы в 24 печатных работах, из них 19 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Автореферат оформлен традиционно и соответствует установленным требованиям. Полностью соответствует требованиям ВАК. Его содержание отражает основные положения диссертации и содержит необходимые формальные данные. Вопросы и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Кулаковой Елены Владимировны на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.4. – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

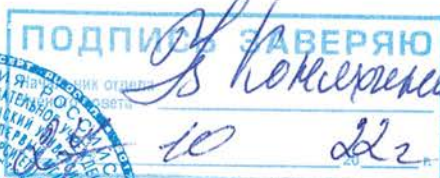
Доктор медицинских наук
профессор, директор Высшей школы
управления здравоохранением
Института лидерства и управления
здравоохранением Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
Первого Московского государственного
медицинского университета имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Хальфин Руслан Альбертович

Подпись Хальфина Р.А. заверяю _____

Адрес: 109004, г. Москва, ул. Александра Солженицына, д. 28, стр. 1. Телефон:
+7 (499) 763-68-05, E-mail: khalfin_r_a@staff.sechenov.ru



ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации Кулаковой Елены Владимировна на тему:
«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 исследования

В последние десятилетия одной из общемировых и наиболее значимых проблем здравоохранения, в связи с повсеместным неуклонным увеличением количества пациентов в клиниках экстракорпорального оплодотворения, признано бесплодие, как женское, так и мужское. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие входит в список важнейших заболеваний человека. Именно бесплодие привело к таким значимым медико-социальным последствиям как снижение рождаемости и рост числа акушерско-гинекологических осложнений, связанных с возрастом женщины. Увеличение среднего возраста женщины, вынашивающей и рожаящей первого ребенка, также привело к повышению риска младенческой смертности и инвалидизации детей по причине хромосомных и генных заболеваний, ассоциированных с возрастом матери.

Диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны посвящена актуальной проблеме — разработке стратегии персонифицированного применения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от анамнеза супружеской пары. Преимплантационное тестирование позволяет повысить процент имплантации, уменьшить риск спонтанного аборта, предупредить рождение детей с врожденной и наследственной патологией.

В настоящее время в практической медицине высокопроизводительное секвенирование нового поколения заняло уверенную позицию как метод профилактики рождения детей с генетическими и хромосомными нарушениями. Использование

преимплантационного генетического тестирования эмбрионов позволяет увеличить частоту наступления беременности и частоту живорождения.

Эффективность экстракорпорального оплодотворения зависит главным образом от качества эмбриона, который переносят в полость матки. Важным критерием имплантационного потенциала эмбриона остается его генетический статус. Однако применение ПГТ в программах ВРТ сопряжено с риском повреждения клеток трофобласта при биопсии и, возможно, низкой индивидуальной криотолерантностью биологического материала. Также следует отметить высокую стоимость ПГТ, применение которой часто бывает клинически не обосновано.

Именно поэтому необходима разработка концепции назначения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах ВРТ с учетом его клинической и экономической целесообразности. Все вышесказанное делает диссертационную работу Кулаковой Е.В. крайне актуальной и своевременной.

Научная новизна работы

В результате выполнения работы автором установлены новые показания к проведению ПГТ-А: мужчины с выраженными нарушениями сперматогенеза, у которых частота появления анеуплоидных эмбрионов значительно выше по сравнению с мужчинами с нормозооспермией. Кулаковой Е. В. научно обосновано применение ПГТ у женщин позднего репродуктивного возраста. Для пациенток с привычным невынашиванием, синдромом поликистозных яичников и при наружном генитальном эндометриозе использование базовой программы экстракорпорального оплодотворения также доказано с научной и клинической точек зрения.

Проведенное исследование по оценке истинного мозаицизма на эмбрионах человека выполнено впервые в России. При этом соблюдены все этические и законодательные нормы и правила работы с таким сложным биологическим материалом, как эмбрион человека доимплантационных стадий развития. Кулаковой Е.В. разработана тактика ведения пациентов с отсутствием эуплоидных эмбрионов, но с имеющимися эмбрионами с мозаицизмом по результатам ПГТ в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представленная диссертационная работа Кулаковой Е.В. решает одну из важных задач здравоохранения проблемы и предлагает индивидуализированную, клинически обоснованную и экономически выгодную стратегию ведения супружеских пар с бесплодием при лечении методами ВРТ с ПГТ.

Диссертационная работа осуществлена на обширном клиническом материале с привлечением комплекса современных методов генетического исследования – высокопроизводительное секвенирование нового поколения, ПЦР в режиме реального времени, сравнительная геномная гибридизация.

Была проведена детальная клиническая оценка пар, прибегающих к лечению бесплодия методами ВРТ с ПГТ, включая фертильных пациентов с носительством моногенных заболеваний и хромосомных аномалий кариотипа. Интересной частью работы является применение и исследование воздействия культуральных сред с гиалуроновой кислотой на повышение имплантационного потенциала зуплоидного эмбриона в программах лечения бесплодия.

Сопоставление результатов, полученных в ходе реализации различных компонентов диссертационной работы, позволило Кулаковой Елене Владимировне получить актуальные данные, способствующие разработке концепции снижения риска рождения детей с генетическими аномалиями и тактики ведения пациентов в программах ВРТ с ПГТ и без такового.

Автореферат отражает и позволяет оценить проведенные исследования и полученные результаты. Выводы четко сформулированы, корректны и не противоречат результатам, изложенным в автореферате. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Учитывая все вышеизложенное, диссертационное исследование 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), которые предъявляются 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.

Заведующая филиалом ГБУЗ
«ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»

Филиал №3 ЦВРТ

119331, г. Москва,

проспект Вернадского, 33А,

тел.+7(499)138-23-76

e-mail: yavorovskayaka@zdrav.mos.ru

доктор медицинских наук,

профессор

Яворовская Ксения Александровна

«14» сентября 2022 г.

Подпись д.м.н. К.А. Яворовской заверяю

Специалист по кадрам



 А.В.Сафронов

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Кулаковой Елены Владимировны на тему:
«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»**

На фоне наблюдающегося в Российской Федерации демографического кризиса особенно актуальной проблемой становится повышение уровня рождаемости здоровых детей.

В последние годы фокус внимания исследователей в сфере вспомогательных репродуктивных технологий сместился на генетические аспекты эмбриогенеза, так как в результате анализа euploidности эмбриона представляется возможным спрогнозировать, потенциально влиять на исходы программ экстракорпорального оплодотворения и максимально снизить риск рождения детей с генетическими нарушениями.

В представленной диссертационной работе Кулаковой Елены Владимировны на большом клиническом материале (обследовано более 13 тысяч супружеских пар) впервые показано значение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у разного контингента больных.

Еще Н.И. Пирогов утверждал, что «болезнь легче предупредить, чем лечить». Именно поэтому для снижения риска рождения детей с генетическими нарушениями целесообразно использовать современные методы генетического тестирования, однако показания к ним должны быть обоснованы как клинически, так и экономически. Выбранная автором тема исследования является крайне актуальной в свете массового распространения

генетического тестирования различного биологического материала при лечении бесплодия методами ВРТ. Поставленная автором цель и ее достижение имеет большое значение для медицинского сообщества.

Впервые обоснована клиническая целесообразность и экономическая выгода применения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в различных группах пациентов при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Кулаковой Е.В. представлены научно подтвержденные данные о влиянии сопутствующих диагнозов на зуплоидный статус переносимых в полость матки эмбрионов в программах ВРТ. При использовании сперматозоидов, выделенных из ткани яичка, для экстракорпорального оплодотворения выявлена высокая частота остановки эмбрионов на стадии дробления и прекращения лечения бесплодия по причине неудовлетворительных результатов эмбриологического этапа ВРТ. Автор обоснованно указывает на необходимость изменения тактики консультирования таких пациентов и привлечение к лечению клинических генетиков. Научный подход к анализу полученных данных позволил Кулаковой Е.В. разработать персонифицированный подход к каждой паре с бесплодием различного генеза. Такая тактика позволит существенно снизить риски рождения детей с патологиями, вызванными нарушениями хромосомного статуса клеток организма.

Новизна представленной работы заключается в том, что проведено комплексное многостороннее изучение генетического статуса эмбрионов у пациентов с бесплодием, которые обращаются в клиники экстракорпорального оплодотворения.

Автореферат написан в традиционном стиле, профессиональным научным языком, содержит все обязательные разделы, имеет наглядные таблицы и рисунки. В автореферате представлен подробный литературный обзор, подтверждающий актуальность темы, выбранной для диссертационного исследования. Цель и задачи не противоречат полученным

оригинальным данным. Для решения задач применялись современные методы исследования, в том числе и новейшие технологии генетического тестирования. Подробно описан дизайн исследования, который соответствует поставленной цели. Четко отобраны критерии включения и исключения пациентов во всех группах исследования. Корректные методы статистического анализа данных позволили автору сделать научно-обоснованные выводы и практические рекомендации.

Автореферат диссертационной работы Кулаковой Елены Владимировны дает полное представление о широте и значимости проведенного автором исследования и ясно отражает основные положения работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, которые можно рассматривать в качестве важного вклада в клиническую деятельность каждого врача репродуктолога. Предложенный автором алгоритм является логичным, обоснованным и четким.

Результаты исследования широко представлены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях, отражены и опубликованы в тезисах и статьях.

Значимых замечаний по тексту автореферата не выявлено.

Представленные в автореферате данные свидетельствуют о том, что диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны на тему: «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим всем 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 – Кулакова Е.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры акушерства и гинекологии №1


ИКМ им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

(Сеченовский Университет)

Тел.: +7(499) 248-69-56,

E-mail: djiba@bk.ru,

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.  Джибладзе Теа Амирановна

«__» _____ 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
Джибладзе Теи Амирановны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

(Сеченовский Университет)

профессор, д.м.н.

«30» _____ 2022 года

 Воскресенская Ольга Николаевна



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кулаковой Елены Владимировны на тему:
«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

Выбранная автором тема диссертационной работы является крайне актуальной, особенно в свете массового распространения генетического тестирования различного биологического материала при лечении бесплодия методами ВРТ. Цель всех процедур, включенных во вспомогательные репродуктивные технологии — увеличение процента имплантации, наступление беременности и рождение здорового ребенка. Низкий процент имплантации (не более 40%) остается нерешенной проблемой репродуктивной медицины человека. Неудачи имплантации могут быть связаны с качеством эмбриона, со сниженной рецептивностью матки, а также с неверным взаимодействием между эмбрионом и эндометрием. Но чаще всего неудачи связывают с анеуплоидным статусом эмбриона. Внедрение преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) привело к значительному прогрессу не только в лечении различных форм бесплодия, но и в профилактике рождения детей с генетическими нарушениями. В зависимости от определяемых генетических нарушений выделяют ПГТ-А (тесты, направленные на выявление анеуплоидий), ПГТ-М (тесты, направленные на диагностику моногенных заболеваний) и ПГТ-СП (тесты, направленные на выявление структурных хромосомных перестроек). Учитывая, что анеуплоидии являются самым распространенным вариантом

хромосомных аномалий у эмбриона человека и основной генетической причиной потери беременности, при лечении бесплодия в большинстве случаев проводится ПГТ-А для выявления количественных хромосомных изменений в клетках эмбриона. Для ПГТ-М и ПГТ-СП в отечественных регламентирующих документах определены действующие на сегодняшний день показания, но безусловно требуется дальнейшее изучение возможности применения этих процедур. В отношении показаний к ПГТ-А на сегодня четких рекомендаций нет, не выделены группы пациентов, у которых эта процедура экономически и клинически целесообразна, не определены факторы, улучшающие исходы программ. И в целом можно отметить, что по данным литературы вопросы роли и места ПГТ при проведении ВРТ пока еще находятся в стадии обсуждения. Изучению всех этих вопросов и посвящено исследование Е.В.Кулаковой.

Достоверность полученных результатов

Цель исследования: разработка концепции повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий и снижения риска рождения детей с генетическими нарушениями при использовании преимплантационного генетического тестирования эмбрионов- реализуется блестящим решением 9 задач. Исследование проведено в несколько этапов, для каждой задачи был составлен свой дизайн. Обследовано беспрецедентно большое количество супружеских пар- 13 тысяч. Применяемые методы исследования современны и адекватны поставленным задачам. Статистическая обработка и клинико-экономический анализ выполнены на самом высоком уровне. Все это позволяет не сомневаться в достоверности полученных результатов.

Новизна и практическая значимость исследования определяются проведением впервые в России комплексного многостороннего изучения

генетического статуса эмбрионов у пациентов с бесплодием, которые обращаются в клиники экстракорпорального оплодотворения.

Впервые показано значение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у разного контингента больных; обосновано применения ПГТ у больных с различными формами бесплодия; определено значение ПГТ для повышения эффективности лечения (частота наступления беременности и родов живым здоровым плодом), сформулированы показания к проведению процедур ПГТ с включением мужского фактора.

Впервые на большом клиническом материале обоснована клиническая целесообразность и экономическая выгодность применения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у различных групп больных, указаны возможные методы повышения эффективности программ ВРТ путем модификации эмбриологического этапа.

Представлены данные о влиянии сопутствующих диагнозов на euploidный статус переносимых в полость матки эмбрионов в программах ВРТ; получены уникальные научные данные о частоте встречаемости истинного мозаицизма в преимплантационных эмбрионах человека. Рассмотрены клинические и этические аспекты переноса эмбрионов с мозаицизмом для последующего рождения здоровых детей в программах лечения бесплодия методами ВРТ. Впервые изучено влияние копийности митохондриальной ДНК, анализируемой методом высокопроизводительного секвенирования, на имплантационный потенциал эмбриона при лечении различных форм бесплодия методами ВРТ с ПГТ.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пар с бесплодием с использованием ПГТ, позволяющий снизить частоту

осложнений программ ВРТ, в частности риск рождения детей с генетическими нарушениями.

Автореферат диссертационной работы в полном объеме отражает полученные результаты исследования, выводы четко сформулированы, конкретны, положения выносимые на защиту полностью соответствуют выводам. Результаты исследования изложены в 24 печатных работах, из которых 19 входят в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Принципиальных замечаний по представленному автореферату нет.

Заключение.

Диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны на тему: «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. — Акушерство и гинекология, является оригинальной научно-квалификационной работой, выполненной с использованием самых современных методов исследования на достаточном для получения достоверных данных материале с соблюдением всех действующих нормативно-правовых актов обследования и лечения пациентов, в том числе этическое обращение с эмбрионами человека *in vitro* и решающей огромную проблему здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования принципиально важны для совершенствования тактики ведения пациентов с бесплодием, снижения риска рождения детей с генетическими и хромосомными нарушениями, а также для всей области репродуктивной медицины.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Кулаковой Елены Владимировны соответствует всем 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.

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, профессор кафедры
АГиП НЦ ФМБА им. А.И. Бурназяна
ФМБ России, научный консультант
отделения вспомогательных репродуктивных
технологий ГБУЗ МО
«Московский областной
перинатальный центр»



[Handwritten signature]

Рудакова Елена Борисовна

« » 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ
Рудаковой Елены Борисовны заверяю:

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

[Handwritten signature]

Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«12» 10 2022 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной перинатальный центр»

(ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»)

143900, Московская область, г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кулаковой Елены Владимировны 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 14.01.01 – акушерство и гинекология

Процент бесплодных пар в мире остается на одном и том же уровне из года в год. Исследование причин развития бесплодия, внедрение новых методов, повышающих эффективность программу ВРТ, вызвано неуклонно увеличивающимся количеством циклов проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Российской Федерации. С учетом изменения репродуктивного поведения человека (возраст перворожениц, зачастую превышает 35 лет), профилактика рождения больного потомства у пациентов с нарушением репродуктивной функции является важным направлением современной медицины. Тот факт, что у пациентов с нарушением репродуктивной функции, имеется высокий уровень хромосомных и генных мутаций (что выявлено исследователями разных стран) указывает на необходимость проведения медико-генетического консультирования с различными методами генетического обследования супружеских пар с бесплодием. Кроме того, у супружеских пар с генетическими изменениями, высоким риском рождения больного ребенка, необходимо проводить оптимизацию программы ВРТ, разрабатывать новые профилактические мероприятия, которые позволят снизить число рождения больного потомства у этой группы супружеских пар.

Различные аспекты данной проблемы интенсивно изучаются в последние годы, однако имеется целый ряд нерешенных задач, которые подчинил цели исследования автор работы.

Внедрение технологии преимплантационного генетического тестирования, позволит в ряде случаев повысить эффективность ВРТ и предотвратить наступление беременности генетически больным плодом.

Таким образом, актуальность представленного диссертационного исследования Кулаковой Елены Владимировны не вызывает сомнения.

Выполнение диссертационного исследования на большом клиническом материале с глубоким и скрупулезным анализом клинико-анамнестических данных, длительным мониторинге результатов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий 13595 пар с бесплодием закономерно позволило автору сделать вывод о значимой положительной роли профилактических мероприятий по рождению больного потомства в семьях с генетическими изменениями; разработать пути повышения эффективности программы ВРТ.

Диссертационная работа Е.В. Кулаковой «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных

технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов», является законченным научным трудом.

На достоверность выводов и рекомендаций, изложенных в работе, указывают большой объем выполненного исследования, примененные методы диагностики и способы обработки полученного материала. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на результатах собственных исследований, соотнесенных с актуальными современными литературными данными.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для оптимизации тактики лечения пациентов с бесплодием в программе ЭКО с применением методов преимплантационного генетического тестирования, в связи с чем имеют высокую практическую значимость. В целом работа представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов.

Материалы диссертации опубликованы в 24 печатных работах, из них 19 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Автореферат оформлен традиционно и соответствует установленным требованиям. Полностью соответствует требованиям ВАК. Его содержание отражает основные положения диссертации и содержит необходимые формальные данные. Вопросы и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Кулаковой Елены Владимировны на тему «Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Генеральный директор
ООО «Хайтек Генетикс», д.б.н.

Ж.И. Глинкина

Подпись д.б.н. Ж.И. Глинкиной удостоверяю:

Генеральный директор
ООО «Хайтек Генетикс», д.б.н.

5 сентября 2022 г.



Ж.И. Глинкина

Адрес организации: 119421, г. Москва, Ленинский проспект, 1116
Общество с ограниченной ответственностью «Хайтек Генетикс»
тел. +7 (499) 648-12-12, janna435@yandex.ru