

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса зуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Одной из важнейших демографических и медико-социальных задач является поиск причин и совершенствование методов преодоления бесплодия. Как известно, качество эмбриона имеет решающее значение в этиологии репродуктивных неудач. При этом самым сильным предиктором успешной имплантации является нормальный хромосомный набор эмбриона. Внедрение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в целом оказало положительное влияние на частоту наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ. Тем не менее, большая часть зуплоидных эмбрионов не имплантируется в полость матки. Недавние исследования в области транскриптомики показали, что раннее эмбриональное развитие и способность эмбриона к имплантации определяются не только нормальным хромосомным набором, но и правильной эпигенетической регуляцией. Доказана роль малых некодирующих РНК, как главных эпигенетических регуляторов раннего эмбриогенеза, запуска материнско-зиготического перехода и имплантации. В связи с этим перспективным и актуальным является молекулярно-биологическая оценка уровня экспрессии малых некодирующих РНК в культуральных средах эмбрионов с различным хромосомным статусом и имплантационным потенциалом.

Автореферат Савостиной Гузель Венеровны написан согласно традиционному плану на высоком методологическом уровне и в полном объеме отражает информацию о проведенном исследовании, изложен последовательно и структурировано, иллюстрирован наглядными таблицами

и рисунками. При обосновании актуальности темы исследования представлены современные литературные данные. Цель и задачи диссертационной работы сформулированы четко. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость не вызывают сомнений. Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов. Достоверность исследования определяется репрезентативностью выборки, использованием современных и актуальных методов медицинской статистики, адекватно составленными дизайном и задачами исследования.

Диссертантом представлены актуальные данные о частоте и структуре анеуплоидий у женщин с бесплодием различного генеза. Показана роль ПГТ-А в программах ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста, пациенток с привычным невынашиванием беременности, повторными неудачными попытками имплантации и супружеских пар с тяжелой патозооспермией. В рамках настоящего исследования впервые выявлены РНК-маркеры плоидности и имплантационного потенциала бластоцисты. Разработаны математические модели, позволяющие идентифицировать эуплоидный эмбрион с высоким имплантационным потенциалом по уровню экспрессии малых некодирующих РНК без необходимости инвазивного воздействия. При этом специфичность моделей составила 93% и 100%, что указывает на высокую диагностическую значимость предложенного метода. По результатам проведенной работы автором разработан алгоритм выбора эмбриона с оптимальным имплантационным потенциалом на основании интегральной оценки результатов ПГТ-А и анализа малых некодирующих РНК, что отражает практическую значимость настоящего исследования.

Представленные в автореферате данные свидетельствуют о том, что диссертационная работа Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса эуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде

эмбрионов» является завершенным научно-квалификационным исследованием, соответствующим требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующая филиалом №3 ЦВРТ
ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика
Г.М. Савельевой ДЗМ»,
доктор медицинских наук,
профессор
119331, г. Москва,
проспект Вернадского, д.33А
тел: +7 (499)138-23-76
e-mail: repro21@yandex.ru



Яворовская Ксения Александровна

«31» января 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Яворовской К.А. заверяю:

Специалист по кадрам

Сафронов А.В.

119331, г. Москва,
проспект Вернадского, д.33А
тел: +7 (499)138-23-76
e-mail: repro21@yandex.ru

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса зуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность настоящей диссертационной работы обусловлена увеличением числа бесплодных супружеских пар на фоне общемировой тенденции к отложенному материнству. Несмотря на непрерывное развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) частота наступления беременности не превышает 30 – 40%. Важнейшим условием успешной имплантации и родов является нормальный хромосомный набор эмбриона. Используемые в настоящее время методы генетической диагностики эмбрионов перед переносом в полость матки позволяют снизить риск рождения детей с хромосомными аномалиями и увеличить частоту наступления беременности у женщин старшего репродуктивного возраста. Однако, влияние результатов преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) у женщин с привычным невынашиванием беременности, пациенток с повторными неудачными попытками имплантации и тяжелой патозооспермией у партнера неоднозначно. Проведение ПГТ-А сопряжено с инвазивным воздействием на эмбрион и возможными ложноположительными/ложноотрицательными результатами. Поэтому приоритетным является разработка дополнительных неинвазивных методов оценки качества эмбрионов, чему посвящена настоящая диссертационная работа.

Автореферат Савостиной Гузель Венеровны написан грамотным научным языком, широко раскрывает значимость и актуальность проведенного исследования. Изложен согласно традиционной форме, последовательно и структурировано.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, правильно отражают суть работы. Исследование проведено на высоком методическом уровне. Дизайн исследования подробно описан и соответствует поставленной цели. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки и статистическим анализом материала, проведенном на высоком уровне с использованием современных методов анализа, что позволило сформировать аргументированные выводы и практические рекомендации.

Научная новизна диссертационной работы заключается в идентификации определенных комбинаций малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбрионов, коррелирующих с хромосомным статусом эмбрионов и результатом имплантации. Также описаны функции белковых продуктов, выявленных малых некодирующих РНК. Представлены данные о частоте и структуре анеуплоидий у женщин старшего репродуктивного возраста, пациенток с привычным невынашиванием беременности, повторными неудачными попытками имплантации и тяжелой патозооспермией у партнера.

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Разработан вспомогательный метод оценки ploидности и имплантационного потенциала эмбрионов, обладающий высокой диагностической значимостью и не требующий инвазивного воздействия на эмбрион. Предложен алгоритм выбора эмбриона с оптимальным имплантационным потенциалом на основании совокупной оценки результатов ПГТ-А и профиля экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбрионов.

По результатам проведенной работы опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 в ведущих научных изданиях, рецензируемых ВАК, при Минобрнауки РФ.

Таким образом, представленные в автореферате данные имеют научно-практическую ценность, из чего следует, что диссертационная работа Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных

репродуктивных технологий на основании селективного переноса
эуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих
рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов» является
законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим
требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,
утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842
от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства
Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к
кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и
гинекология, а ее автор, Савостина Гузель Венеровна, заслуживает
присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Главный врач Российско-Немецкого
Центра репродукции и клинической
эмбриологии «Поколение NEXT»,
кандидат медицинских наук
109544 г. Москва, ул. Школьная д. 40-42
Тел.: +7 (925) 678-90-03
e-mail: info@pokolenie-next.ru

Киндарова Лейла Бароновна

« 1 » февраль 2024 г.



Подпись кандидата медицинских наук Киндаровой Л.Б. заверяю:

Руководитель отдела кадров
Российско-Немецкого
Центра репродукции и
клинической эмбриологии
«Поколение NEXT»

Сартакова Елена Вячеславовна

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса зуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Ведущей причиной неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на фоне усиливающейся тенденции к отложенному материнству являются хромосомные аномалии эмбрионов. Благодаря внедрению преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии (ПГТ-А) в широкую клиническую практику ВРТ стала возможной идентификация анеуплоидных эмбрионов перед переносом их в полость матки. Несмотря на высокую диагностическую значимость современных методов секвенирования, ПГТ-А не исключает наличие в эмбрионе сегментарных анеуплоидий и хромосомного мозаицизма, а также сопряжен с необходимостью инвазивного воздействия на эмбрион. В настоящее время приоритетным является поиск дополнительных неинвазивных методов оценки плоидности и имплантационного потенциала эмбрионов. В качестве потенциальных маркеров качества эмбрионов предложены малые некодирующие РНК, которые экспрессируются эмбрионом непосредственно в культуральную среду. На сегодняшний день получены данные об особенностях экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме, культуральной среде эмбрионов различного качества и секрете эндометрия. Чрезвычайно актуальным является изучение особенностей экспрессии малых некодирующих РНК эмбрионами с различным хромосомным статусом и имплантационным потенциалом.

Автореферат Савостиной Гузель Венеровны изложен в традиционной форме с соблюдением всех необходимых разделов, в полной мере отражает

содержание диссертационной работы и соответствует установленным требованиям. Обоснование актуальности темы исследования включает современные литературные данные. Цель и задачи исследования сформулированы четко.

Научная новизна исследования сомнений не вызывает. В рамках диссертационной работы проведен анализ клинико-анамнестических параметров супружеских пар, данных эмбриологического этапа, результатов ПГТ-А и исходов программ ВРТ. Диссертантом проанализировано влияние ПГТ-А на исходы программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста, пациенток с привычным невынашиванием беременности, повторными неудачными попытками имплантации и супружеских пар с тяжелой патозооспермией. По результатам глубокого секвенирования культуральных сред эмбрионов обнаружены РНК-маркеры плоидности и имплантационного потенциала эмбрионов, что позволило разработать математические модели прогнозирования хромосомного статуса эмбрионов и результатов имплантации. Модели основаны на впервые полученных в диссертационной работе данных об экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбрионов.

Практическую значимость исследования определяет разработка алгоритма выбора наиболее компетентного эмбриона на основании интегральной оценки результатов ПГТ-А и анализа малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбрионов. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК. Основные результаты работы представлены на междисциплинарном форуме «Медицина молодая». Общая оценка работы положительная.

Таким образом, по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Савостиной Гузель Венеровны на тему

«Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса зуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов» является завершенным научно-квалификационным исследованием, соответствующим требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры
акушерства и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Вартанян Эмма Врамовна

«01» 02 2024

Подпись д.м.н., профессора Вартанян Э.В. заверяю:
ученый секретарь
ФГАОУ ВО Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
тел.: +7(495)628-44-53
e-mail: rsmu@rsmu.ru