

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы
Шаминой Марии Александровны
на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным
отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля
экспрессии малых некодирующих РНК», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология**

Бесплодие является актуальной социальной и медицинской общемировой проблемой. В настоящее время разработано множество методов, помогающих супружеским парам преодолеть бесплодие, среди которых наиболее эффективными являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Несмотря на всестороннее и стремительное развитие программ ВРТ, эффективность программ ЭКО составляет в среднем 40%. Фертильность супружеской пары зависит от множества факторов, среди которых особый вклад вносит качество гамет, обеспечивающих формирование и развитие качественного эмбриона. При отсутствии влияния вмешивающихся факторов, качество эмбриона определяет вероятность наступления беременности и рождение жизнеспособного новорожденного. При этом не все эмбрионы хорошего морфологического качества успешно имплантируются, что объясняется тем, что точность отбора эмбрионов по морфологическим критериям остается на недостаточно высоком уровне. В связи с чем, поиск факторов, оказывающих влияние на гаметогенез в женском и мужском организмах, а также последующий эмбриогенез, является чрезвычайно актуальным для создания способа прогнозирования вероятности наступления беременности в программах ЭКО.

В качестве возможных биомаркеров качества гаметогенеза и эмбриогенеза исследователи в последние годы рассматривают малые некодирующие РНК (мнкРНК) в связи с тем, что данные молекулы в значительной степени влияют на фенотип и функцию клеток. В ходе

многочисленных исследований были определены изменения уровня экспрессии мнкРНК при различных репродуктивных патологиях, как в мужском, так и женском организмах, что в свою очередь может оказывать влияние на гаметогенез и, как следствие, последующий эмбриогенез. Установлено, что мнкРНК в фолликулярной жидкости определяют дальнейшее формирование и созревание бластоцисты за счет регуляции данными молекулами определенных генов-мишеней. При этом транскрипты, специфичные для сперматозоидов, передаются в ооцит при оплодотворении, контролируя активацию зиготического генома и деградацию материнских мРНК при материнско-зиготическом переходе. Также было определено, что уровень экспрессии мнкРНК динамически меняется на всех этапах преимплантационного эмбриогенеза. Таким образом, подтверждается влияние малых некодирующих РНК на качество гаметогенеза, ранний эмбриогенез и, как следствие, исходы беременности. Определение мнкРНК у бесплодных пар на этапе гаметогенеза и раннего эмбриогенеза может позволить улучшить диагностику, тактику лечения, и, в конечном итоге, исходов в репродуктивной медицине за счет индивидуальной оптимизации протокола ведения.

Таким образом, диссертационное исследование Шаминой Марии Александровны, посвященное изучению влияния малых некодирующих РНК на качество гаметогенеза и последующего эмбриогенеза и направленное на повышение эффективности лечения бесплодия, является, несомненно, актуальным, новым и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

Автореферат написан в традиционной форме, содержит все необходимые разделы, изложен научным языком, последовательно и структурировано, имеет наглядные таблицы и рисунки.

Цель диссертационного исследования сформулирована четко. Для достижения поставленной цели автором сформулированы задачи исследования, тщательно разработан его дизайн. Достаточный объем

собранного и проанализированного материала, корректные современные методы статистического анализа данных позволили автору сделать научно обоснованные, аргументированные и корректно сформулированные выводы и практические рекомендации, соответствующие поставленным задачам и цели исследования. Выводы и практические рекомендации полностью отражают научную и практическую ценность данной работы. Работа выполнена на хорошем методическом уровне. Автореферат полностью отражает материал, изложенный в диссертации.

Автором впервые проведена комплексная оценка уровня экспрессии ключевых малых некодирующих РНК в культуральной среде бластоцисты, оказывающих влияние на вероятность имплантации эмбриона у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Также автором были детально изучены и отражены в работе специфические изменения молекулярно-биологического профиля фолликулярной жидкости и семенной плазмы, связанные с качеством гаметогенеза и последующим наступлением и ненаступлением беременности в программе ВРТ у исследуемой группы бесплодных пар.

Важным достижением диссертационной работы явилась разработка моделей прогноза исходов программ ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО. Данные модели основаны на впервые полученных в диссертационной работе данных об уровнях экспрессии мнкРНК hsa-let-7a-5p, hsa-miR-381-3p, hsa_piR_020497, hsa_piR_008113, hsa_piR_022258 в культуральной среде бластоцисты. Автор убедительно продемонстрировал важность оценки экспрессии данных молекул, направленной на определение имплантационного потенциала получаемых бластоцист в программе ВРТ. С учетом данной прогностической модели автором предложен алгоритм персонализированной подготовки и проведения программы ВРТ у данной группы бесплодных пар.

Впервые автором была произведена оценка вероятности наличия или отсутствия качественного ооцита в фолликуле яичника на основании оценки

профиля мнкРНК piR_020497, piR_020500, let-7f-5p в фолликулярной жидкости. Также были определены ключевые мнкРНК (hsa-let-7i-5p, hsa_piR_004152, hsa_piR_008113, hsa-miR-30a-5p hsa_piR_020541, hsa_piR_008113, hsa_piR_022296 и hsa-let-7i-5p), ассоциированные с качеством сперматогенеза. При этом мнкРНК, определяющие качество гаметогенеза, статистически значимо коррелировали с уровнем экспрессии мнкРНК, связанных с имплантационным потенциалом получаемой бластоцисты.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет. По результатам диссертационного исследования подготовлены 4 научные статьи, опубликованные в научных изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 2 статьи опубликованы в иностранных журналах (SCOPUS).

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационное исследование Шаминой М.А. представляет законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача – оптимизация тактики ведения и лечения бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе методом ВРТ с учетом молекулярно-биологического профиля фолликулярной жидкости, семенной плазмы и культуральной среды эмбриона.

Представленные в автореферате данные свидетельствуют о том, что диссертационная работа Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК» является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор –

Шамина М.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Главный врач Российско-Немецкого
Центра репродукции и клинической
эмбриологии «Поколение NEXT»,
профессор Российской Академии
Естествознания,
кандидат медицинских наук
109544 г. Москва, ул. Школьная, дом 40-42
Тел.: +7 (495) 678-9003
E-mail: info@pokolenie-nxt.ru

Киндарова Лейла Бароновна

«22» 12 2022 г.

Подпись кандидата медицинских наук, Киндаровой Л.Б. заверяю:

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

Сартакова Елена Вячеславовна

109544 г. Москва, ул. Школьная, дом 40-42, Тел.: +7 (495) 678-9003, E-mail: info@pokolenie-nxt.ru



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы
Шаминой Марии Александровны
на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным
отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля
экспрессии малых некодирующих РНК», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология**

В настоящее время наиболее актуальным вопросом в репродуктивной медицине является повышение эффективности лечения бесплодия. Это связано с тем, что несмотря на всестороннее и стремительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота наступления беременности, заканчивающейся рождением здорового ребенка, после проведения программы ЭКО не превышает 30-40%. При этом частота неоднократных неудачных попыток ЭКО в анамнезе у бесплодных пар находится на достаточно высоком уровне. Среди основных факторов неудач программ ВРТ выделяют: материнские и эмбриональные. В случае исключения материнских факторов, неудачный исход программы ВРТ расценивают как нарушение на этапе гаметогенеза и раннего эмбриогенеза эмбриона. В настоящее время в клинической практике выбор наиболее перспективных гамет для последующего оплодотворения, а также эмбриона для проведения селективного переноса эмбриона в полость матки осуществляется на основании визуальной оценки их морфологических критериев. Однако данный метод диагностики не является достаточно точным и достоверным. В связи с этим исследователи во всем мире заинтересованы в поиске новых маркеров женского и мужского бесплодия, которые бы помогли в диагностике, дальнейшем лечении и, соответственно, обеспечивали улучшение репродуктивных исходов. Клетки и ткани, отвечающие за выполнение репродуктивных функций, уникальны в том, что они непрерывно подвергаются существенной реорганизации как на

транскриптомном, так и протеомном уровнях во время гаметогенеза и эмбриогенеза. Принято считать, что существенную роль в регуляции данных процессов играют малые некодирующие РНК (мнкРНК), в связи с чем оценка их влияния на данные процессы в организме человека современным и перспективным исследованием.

В связи с этим актуальность диссертационного исследования Шаминой Марии Александровны не вызывает сомнений. В автореферате диссертационной работы представлены новые данные о роли ряда ключевых малых некодирующих РНК в процессах гаметогенеза и раннего эмбриогенеза у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Автореферат написан в традиционной форме с соблюдением всех необходимых разделов согласно требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и корректно. Для решения задач применялись адекватные методы исследования. Достаточный объем наблюдений и грамотный статистический анализ позволяют считать полученные результаты достоверными и значимыми. Выводы подробно аргументированы и вытекают из результатов работы, соответствуя задачам диссертационного исследования.

Автором разработаны прогностические модели оценки эффективности программы ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Данные модели включают данные об уровне экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости и семенной плазме, и также коррелирующих с ключевыми мнкРНК в культуральной среде эмбриона. С учетом данных моделей автором предложен алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у данной группы бесплодных пар.

Основные материалы исследования изложены в 4 печатных работах, все из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний автореферат не вызывает.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК» является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Шамина Мария Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Д. м. н., профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины
им. Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119435, г. Москва, улица Еланского, 2с1
Тел.: +7(499) 248-69-56
E-mail: djiba@bk.ru

Джибладзе Теа Амирановна

« 09 » 01 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Джибладзе Т.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7 (495) 609-14-00, rektorat@mma.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

В последние годы одной из основных медико-социальных проблем современности является бесплодие. Актуальность данной проблемы связана с падением уровня рождаемости во всем мире, в то время как число бесплодных браков не имеет тенденции к снижению. В связи с тем, что качество эмбриона напрямую зависит от гаметогенеза и последующего эмбриогенеза, изучение факторов, оказывающих влияние на данные процессы в организме, являются вопросами большого научного и практического интереса в настоящее время.

Изменение нормального молекулярного состава фолликулярной жидкости может привести к нарушению гаметогенеза, а также впоследствии оказать негативное влияние на эмбриогенез. Семенная плазма – среда, обеспечивающая питание и транспортировку сперматозоидов. При этом в последние годы доказана ее немаловажная роль в поддержании правильного функционирования мужских половых клеток и, соответственно, в эффективной оплодотворяющей способности. Исследователи предположили, что малые некодирующие РНК (мнкРНК), которые содержатся в фолликулярной жидкости и семенной плазме, могут потенциально участвовать в регуляции оогенеза и сперматогенеза в связи с их влиянием на протеомный профиль. В связи с этим перспективным направлением является изучение молекулярно-биологического профиля фолликулярной жидкости и семенной плазмы с целью выделения ключевых мнкРНК,

экспрессия которых оказывает влияние на качество гаметогенеза и, как следствие, последующего эмбриогенеза. В результате анализа активности данных молекул представляется возможным прогнозировать и потенциально влиять на исходы программ ВРТ, что и определяет актуальность диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования изложенные в авторферате, свидетельствуют о возможности прогнозирования эффективности программ ВРТ на основе комплексной оценки молекулярно-биологического профиля фолликулярной жидкости, семенной плазмы и культуральной среды эмбриона у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе, что безусловно, отражат практическую значимость работы.

Автореферат написан в традиционной форме, содержит все обязательные разделы: актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, основные результаты работы, выводы и практические рекомендации, список опубликованных работ. Цель диссертационного исследования сформулирована четко, поставленные задачи ее четко раскрывают. Для решения задач применялись адекватные методы исследования. Подробно описан дизайн исследования, который соответствует поставленной цели. Объем наблюдений и проведенных исследований вполне достаточно для вынесения адекватных выводов. Выводы соответствуют задачам диссертационного исследования, логичны и закономерно вытекают из содержания работы. Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Также очевидна практическая значимость работы. Автором использованы современные методы исследования и статистической обработки данных.

Автором разработана модель прогноза эффективности программы ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Данная модель включает данные об экспрессии в культуральной среде бластоцисты малых некодирующих РНК hsa-let-7a-5p, hsa-miR-381-3p,

hsa_piR_020497, hsa_piR_008113, hsa_piR_022258, определяющих имплантационный потенциал бластоцисты. Также определены ключевые малые некодирующие РНК в фолликулярной жидкости и семенной плазме, позволяющие прогнозировать качество гамет, способных к образованию бластоцисты хорошего/отличного качества с высоким имплантационным потенциалом. С учетом полученных результатов автором предложен алгоритм персонафицированной подготовки и проведения программы ВРТ у данной группы бесплодных пар.

По теме диссертации опубликовано 4 научные статьи, отражающие её суть. 2 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 2 статьи опубликованы в иностранных журналах (SCOPUS).


Автореферат диссертационной работы Шаминой М.А. дает полное представление о широте и значимости проведенного автором исследования, хорошо отражает основные положения работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях.

Принципиальных замечаний по результатам, представленным в автореферате, и их оформлению нет.

Представленные в автореферате данные свидетельствуют о том, что диссертационная работа Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК» является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Шамина М.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделом репродуктологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская
линия, д.3
+7 (812) 679-55-51
iagmail@ott.ru

 Тапильская Наталья Игоревна

«13» 12 2022г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тапильской Н.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
к.м.н.



Пачулия Ольга Владимировна

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, +7 (812) 679-55-51, iagmail@ott.ru

