

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН
Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу
Зориной Инны Михайловны на тему «Роль молекулярных и генетических
предикторов в оптимизации программ вспомогательных репродуктивных
технологий при селективном переносе эмбриона», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 –
акушерство и гинекология.**

Актуальность исследования.

Диссертационная работа Зориной Инны Михайловны посвящена оптимизации методов вспомогательных репродуктивных технологий на основании способности эмбриона к успешной имплантации при изучении изменений состава культуральных сред.

При непрерывном расширении возможностей программ ВРТ по-прежнему актуальна необходимость их оптимизации не только для повышения эффективности и вероятности рождения живого и здорового ребенка, но и для снижения развития осложнений, а также стоимости проводимого лечения.

Известно, что одной из основополагающих причин прерывания беременностей является хромосомная патология плода, особенно в группе пациенток старшего репродуктивного возраста.

Несомненно, что эффективность лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с ПГТ, то есть с известным зуплоидным хромосомным набором переносимого эмбриона, выше по сравнению со стандартным ЭКО. Однако, тестирование эмбрионов до переноса в полость матки полностью не решает проблему негативных исходов программ.

Современный высокий уровень лабораторной диагностики может содействовать в изучении молекулярной физиологии половых клеток и эмбрионов человека, а значит и в поиске принципиальных причин повторных неудач имплантации. Особенно ценными и перспективными для науки и клинической практики являются методы неинвазивной оценки эмбриона и его способности к

имплантации, позволяющие индивидуализировать и оптимизировать тактику лечения бесплодия.

Цель исследования сформулирована чётко, ясно и заключается в оптимизации методов вспомогательных репродуктивных технологий по определению способности эмбриона к успешной имплантации при селективном переносе в полость матки на основании изучения профиля метаболитов и потребления компонентов культуральных сред. Поставленные задачи соответствуют определенной цели исследования.

Научная новизна.

Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

В рамках исследования впервые представлены и обоснованы данные о способности эмбрионов человека к успешной имплантации на основании изучения изменения профиля метаболитов, а также потребления компонентов культуральных сред, глюкозы и глутамата, эмбрионами 5 суток культивирования.

В работе показано, что качественная оценка профилей сред культивирования эмбрионов человека 5-х суток развития свидетельствует о специфических для каждого морфологического класса профилях метаболитов. Также выявлены и описаны изменения содержания молекул веществ с наибольшей предиктивной значимостью, позволяющие идентифицировать эмбрионы с высоким потенциалом к имплантации.

Кроме того, определены пороговые значения уровня потребления глюкозы по данным флуоресцентной фотометрии, являющиеся критерием удачной имплантации эмбриона человека.

Впервые эти исследования проведены в комплексе с оценкой морфологического, генетического качества эмбрионов и исходами программ ВРТ.

Практическая значимость.

По результатам полученных данных сформулирован четкий алгоритм проведения программ ВРТ при селективном переносе эмбрионов в зависимости от наличия исследуемых молекулярно-генетических предикторов, что является новым

дополнительным неинвазивным методом селекции эмбрионов для повышения эффективности программ ВРТ.

Полученные данные о клинических – анамнестических факторах, предрасполагающих к получению анеуплоидных эмбрионов в программе ЭКО, позволяющих прогнозировать морфологическое качество эмбрионов в последующих лечебных циклах, особенно актуальны для клинической практики при планировании проведения программы ВРТ и выявлении пациентов из группы риска.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, 3 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. и лаборатории молекулярной патофизиологии ФГБУ «НМИЦАГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному типу. Состоит из введения, основных глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), а также содержит выводы и практические рекомендации для внедрения в практику, указатель литературных источников. Работа изложена на 131 странице, иллюстрирована 16 таблицами и 32 рисунками.

В обзоре литературы представлен тщательный анализ современных отечественных и зарубежных данных о причинах бесплодия, современных способах повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Автором детально изучены и описаны исследования в области репродукции, генетики и молекулярной лабораторной диагностики, посвященные изучению качества и потенциала эмбриона к имплантации, проблемам повторных неудач.

В главе «материал и методы исследования» описывается дизайн исследования, алгоритм обследования пациенток, принципы формирования групп исследования, представлена подробная информация по примененным лабораторным и инструментальным методам исследования, а также полное описание специальных методов исследования – высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс –

спектрометрическим детектированием, флуоресцентной фотометрии, сравнительной геномной гибридизации. Исследователь грамотно подобрал клинический материал и способы статистического анализа данных на современном высоком уровне.

В главе «результаты собственных исследований» приведена подробная клиническая характеристика и основные параметры пациентов, включенных в исследование. Оценка клинико – анамнестических данных пациенток позволила выявить предикторы получения анеуплоидных эмбрионов, а анализ логистической регрессии, проведенные по предложенной формуле, позволяет прогнозировать морфологическое качество эмбрионов на этапе планирования лечения бесплодия.

На следующем этапе работы показано, что женщинам, обратившимся для лечения бесплодия методом ВРТ, целесообразно проведение дифференциальной оценки молекулярного состава сред культивирования эмбрионов 5-х суток развития. Приведены точные уровни изменений концентраций веществ в средах культивирования эмбрионов, применимые для прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО с целью идентификации эмбриона с наибольшим потенциалом к имплантации.

Глава иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков, содержит результаты специальных исследований, обоснованные современными методами статистической обработки данных.

В главе «обсуждение полученных результатов» представлен анализ данных исследования, полученных автором, и сопоставление их с данными литературы по исследуемой теме. Логично и грамотно обоснованы полученные результаты.

Статистическая достоверность результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном объеме исследуемого материала (96 пар, обратившихся для проведения программ ВРТ с ПГТ, 306 образцов сред культивирования эмбрионов) с применением аналитических методов.

Завершают работу конкретные выводы и практические рекомендации, которые соответствуют задачам исследования.

Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть работы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, можно сделать вывод, что диссертационная работа Зориной Инны Михайловны «Роль молекулярных и генетических предикторов в оптимизации программ вспомогательных репродуктивных технологий при селективном переносе эмбриона» является законченным научно – квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно – практической задачи акушерства и гинекологии в отношении тактики персонифицированного лечения бесплодия у супружеских пар.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Зориной Инны Михайловны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

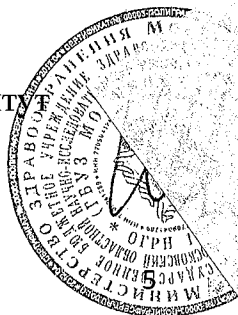
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
руководитель отделения репродуктологии
101000, г. Москва,
ул. Покровка, д.22 А
Тел. +7(495)123–60–13



Ксения Владиславовна Краснополяская

Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН К.В. Краснополяской «заверю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
кандидат медицинских наук



Ирина Георгиевна Никольская

02.09.2019г