



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии

имени Д.О. Отта"

член-корреспондент РАН,

д.м.н., проф. Коган И.Ю.

«20» ноября 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертации Асфаровой

Гунай Раисовны на тему: «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий с помощью аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Асфаровой Гунай Раисовны посвящена актуальной теме: изучению эффективности программ лечения бесплодия у пациентов с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе с использованием технологии аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса.

На сегодняшний день проблема повторных неудач имплантации (ПНИ) является актуальной и имеет большую значимость во всех странах мира.

Единого понимания определения ПНИ до сих пор не существует, но для определения данной патологии рассматривались различные факторы, такие как количество программ ЭКО в анамнезе, количество и качество перенесенных эмбрионов, а также материнский возраст, так как он влияет на качество эмбриона и рецептивность эндометрия. С увеличением возраста повышается частота биохимических беременностей и асинхронии эмбриона и эндометрия.

Несмотря на множество методов, применяемых для терапии ПНИ, необходимы дальнейшие исследования в области оптимизации условий культивирования на эмбриологическом этапе программ ВРТ. Кумулюсные клетки играют основную роль в двусторонней передаче сигналов к ооциту, которая является необходимой для производства жизнеспособных гамет. Предполагается, что состояние метаболических процессов и энергопреобразующих систем в кумулюсных клетках могут отражать уровень метаболизма ооцита, определяющий его способность к созреванию, оплодотворению и дальнейшему развитию эмбриона. Метаболомные профили сред культивирования эмбрионов являются уникальными объектами для изучения, которые позволят оценить развитие эмбриона и их способность к имплантации.

Учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений. Цель научного исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационной работы проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 127 супружеских пар, для лечения бесплодия методами ВРТ с обязательным наличием у пациентки не менее 2-х

неудачных попыток ЭКО в анамнезе. В ходе исследования проведена сравнительная оценка эмбриологических параметров в двух системах культивирования: классическое культивирование и аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса, получены данные о том, что сокультивирование эмбрионов с аутологичными клетками кумулюса значительно улучшало качество получаемых на 5-е сутки бластоцист по сравнению с культивированием без клеток кумулюса. При проведении оценки эффективности программ ВРТ при различных вариантах культивирования эмбрионов было отмечено, что частота наступления беременности практически не различалась в группах сравнения (34,5% - в группе сокультивирования, 36,2% - при классическом культивировании), а также при разделении женщин на возрастные группы (младше 35 лет и старше 35 лет) было отмечено, что у женщин позднего репродуктивного возраста технология аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса неэффективна. При анализе эффективности программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона, было показано достоверное увеличение частоты наступления беременности при переносе размороженного эмбриона у женщин моложе 35 лет при сокультивировании эмбрионов с аутологичными клетками кумулюса.

При оценке метаболомного профиля выявлены достоверные изменения содержания фруктозы, манозы, пуринов, что свидетельствует об улучшении условий культивирования эмбрионов молодых пациенток и приводит к достоверному увеличению числа бластоцист хорошего и отличного качества.

Научная новизна отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Асфаровой Гунай Раисовны помимо теоретического интереса, имеет важное практическое значение.

В результате проведенного исследования разработан персонафицированный алгоритм проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от возраста женщины и метода культивирования, а именно классическое культивирование и аутологичное сокультивирование с клетками кумулюса как в цикле овариальной стимуляции, так и при переносе криоконсервированного/размороженного эмбриона.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достаточный объем выборки, использование стандартных и специальных методов обследования, а также применение адекватных методов статистического анализа полученных медицинских данных позволяют отметить, что представленная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, а ее результаты являются достоверными и не вызывают сомнений.

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с тандемной масс-спектрометрией (МС) был проведен анализ состава отработанных культуральных сред с добавлением клеток кумулюса и без добавления.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, хорошо аргументированы, логично вытекают из содержания выполненной работы. Они полностью отражают поставленные задачи, целиком основаны на полученных автором результатах диссертационного исследования.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана по типичному плану и состоит из введения, основных глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и

списка литературы). Работа представлена на 121 страницах печатного текста, содержит 21 таблицу и иллюстрирована 6 рисунками.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту сформулированы грамотно и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу отечественных и зарубежных литературных данных по теме исследования. Описаны предполагаемые факторы и тактика ведения пациенток с ПНИ в анамнезе, эффективность программ ВРТ, а также описана роль клеток кумулюса в репродуктивной медицине. Библиографический список включает 204 литературных источника, 8 отечественных и 196 зарубежных.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» автором описаны критерии включения пациенток в исследование, дизайн исследования, план и объем обследования, представлена подробная информация по используемым в работе лабораторным методам исследования, схеме стимуляции суперовуляции, количество и качество полученных эмбрионов, а также определения метаболомного профиля отработанных культуральных сред методом ВЭЖХ-МС. Описаны методы статистического анализа.

В третьей главе описаны клинико-анамнестические особенности супружеских пар, включенных в исследование, полученные результаты проанализированы современными методами статистического анализа. С использованием метода ВЭЖХ-МС определены списки потенциальных метаболитов с различным уровнем в группах сравнения, с последующим изучением вероятных различий метаболомного профиля у пациенток младше 35 лет и старше.

Четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов и их сравнение результатами других исследователей.

В заключительной части отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертационной работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит актуальность, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, приведено подробно описание материалов и методов, использованных в работе, изложены результаты, выводы и практические рекомендации, приведен список публикаций.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 4 печатных работах, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (п.4, п. 5).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты научного исследования вошли в основу рекомендаций, внедренных в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов и эмбриологов. Основные результаты исследования имеют большое значение для

практического здравоохранения, так как их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации.

Заключение

Диссертационная работа Асфаровой Гунай Раисовны на тему: «Повышение эффективности с помощью аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Смольниковой Вероники Юрьевны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве-гинекологии – разработки персонифицированный алгоритм ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий, с учетом возраста пациенток и метода культивирования эмбрионов, что имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Асфаровой Гунай Раисовны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Асфарова Гунай Раисовны заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Асфаровой Гунай Раисовны на тему: «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий с помощью аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса», представленной на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология обсужден на заседании отдела акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» «20» ноября 2023 года (протокол №11).

Заведующий отдела репродуктологии

ФГБУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

доктор медицинских наук

(3.1.4. акушерство и гинекология),

профессор

Тапильская Наталья Игоревна

Заведующий лаборатории раннего эмбриогенеза

ФГБУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

кандидат биологических наук

(1.5.7 генетика)

Комарова Евгения Михайловна

Подписи профессора, доктора медицинских наук Н.И. Тапильской, кандидата биологических наук Е.М. Комаровой «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук

« 20 » ноября 2023 года

Пачулия Ольга Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Тел.: 8 (812) 679-55-51, e-mail: iagmail@ott.ru, официальный сайт: <https://ott.ru>