

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии» по научной работе

Доктор медицинских наук, профессор РАН,
Зароченцева Нина Викторовна



_____ 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Драпкиной Юлии Сергеевны на тему «Оптимизация и индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с использованием профиля экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день бесплодие является важной медицинской проблемой и имеет большую социально-демографическую значимость в системе здравоохранения большинства стран мира. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют наиболее эффективно преодолеть проблему бесплодия у супружеских пар, тем не менее, результативность программ ВРТ не превышает в среднем 40 %, а частота благоприятного завершения беременности рождением живого жизнеспособного новорожденного составляет около 33,3 %. Основная причина неудач имплантации в программах ВРТ заключается в изменениях эмбрио-эндометриального диалога, нарушениях восприимчивости и рецептивности эндометрия, а также переносе эмбриона, обладающего низким имплантационным потенциалом.

На сегодняшний день для оценки качества эмбриона и его имплантационной способности используются морфологические критерии, предложенные Gardner et al., 1991 г., тем не менее данный способ оценки качества эмбриона остается субъективным, не все эмбрионы «хорошего» или «отличного» морфологического качества успешно имплантируются. Учитывая, что в программах ВРТ преимущество переноса одного эмбриона в полость матки становится все более очевидным, поиск дополнительных неинвазивных технологий селективного выбора эмбриона с высоким имплантационным потенциалом представляется актуальной задачей.

Несмотря на то, что за последние годы было изучено значительное число биомаркеров качества эмбрионов и их имплантационной способности, единая и стандартизованная система так и не была разработана. Стоит отметить, что культуральная среда эмбриона является уникальным объектом исследования, содержащим информацию о состоянии внутриклеточных сигнальных систем эмбриона. Большинство нарушений эмбрионального функционального статуса отражаются в изменениях метаболомного профиля культуральной среды. Однако внедрение анализа метаболитов в рутинную клиническую практику ограничивает высокая зависимость скорости изменения метаболизма эмбрионов от состава культуральной среды и концентрации кислорода, а также необходимость использования аналитических инструментов с высокой точностью и чувствительностью для определения незначительных изменений концентрации метаболитов в результате жизнедеятельности единичного эмбриона. В последние годы отмечается рост интереса к изучению роли малых некодирующих РНК (мнкРНК) в процессах имплантации эмбриона и его нормального развития в связи с доказанным ранее их многофункциональным действием на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях регуляции экспрессии генов. Среди некодирующих РНК особый интерес представляют микроРНК и пивиРНК благодаря своему влиянию на фенотип и функцию клеток. Именно данные представители мнкРНК обладают диагностическим и

прогностическим потенциалом при определении уровня их экспрессии на ранних стадиях развития эмбриона. Учитывая, что микроРНК и пивиРНК секретируются клетками в их культуральную среду, изучение профиля данных молекул в эмбриональной среде во время проведения программ ВРТ представляется актуальной задачей.

В связи с этим, исследование, выполненное Драпкиной Ю.С., посвященное прогнозированию результативности программ ВРТ в зависимости от профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбриона, является новым и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании проведенного исследования представлены и научно обоснованы новые данные об особенностях развития и имплантации эмбрионов на основании анализа экспрессии мнкРНК (микро- и пивиРНК) в культуральной среде. В работе описаны статистически значимые корреляции уровня экспрессии мнкРНК как с параметрами гаметогенеза, так и с потенциалом отстающего в развитии эмбриона.

В ходе работы изучена и показана зависимость результативности программы ВРТ от профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбриона и представлен алгоритм выбора эмбриона с высоким имплантационным потенциалом. Впервые описаны изменения пивиРНК в культуральной среде эмбриона в зависимости от его имплантационного потенциала и скорости развития, а также разработана формула, позволяющая оценивать имплантационный потенциал эмбриона.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и клиническом материале в соответствии с поставленными задачами (41 супружеская пара, проходящая лечение бесплодия в программах ВРТ и 109 образцов среды культивирования эмбрионов, полученные от 41 супружеской пары). Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. В работе проведен анализ как количественных, так и качественных признаков, корреляционный анализ выполнен с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям теста Шапиро-Уилка. Морфологическую характеристику эмбрионов и полученные экспериментальные данные анализировали с помощью дискриминантного анализа методом частных наименьших квадратов. Для прогнозирования имплантационного потенциала эмбриона в зависимости от профиля экспрессии мнкРНК была построена модель логистической регрессии. Для определения прогностической способности исследуемых мнкРНК была оценена площадь под кривой для разных комбинаций молекул и максимальная площадь была получена мнкРНК let-7i-5p, let-7b-5p, piR020401, piR20497 и piR19675.

Результаты диссертационной работы иллюстрированы 8 рисунками и 17 таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Драпкиной Юлии Сергеевны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к ведению эмбриологического этапа, позволяющие персонафицировать и индивидуализировать программы ВРТ у супружеских пар, страдающих бесплодием. С помощью продуманного дизайна исследования, использования жестких критериев отбора пациенток, а также благодаря современным высокотехнологичным методам было убедительно доказано основное положение данной работы, в которой выявлено, что пять молекул мнкРНК: let-7i-5p, let-7b-5p, piR020401, piR20497 и piR19675 вносят наибольший вклад в формирование имплантационного потенциала эмбриона. Согласно данным, представленным в исследовании, потенциал развития 8-клеточного эмбриона определяется с помощью анализа уровня экспрессии let-7b-5p, let-7i-5p и piR020401, идентифицированных в культуральной среде. В работе проанализированы продолжительность бесплодия и наличие вторичного бесплодия у супружеской пары в зависимости от наличия патологических форм сперматозоидов в эякуляте партнера. Кроме этого, определяемые в среде культивирования мнкРНК let-7b-5p, let-7i-5p, piR020401, piR16735, piR19675 и piR20326 дифференцируют эмбрионы по скорости развития и морфологическим критериям бластоцисты. Определена взаимосвязь профиля экспрессии мнкРНК в среде культивирования эмбриона с параметрами гаметогенеза (piR16735 и piR020401 - с количеством ооцит-кумулюсных комплексов, let-7b-5p и piR020401 - с числом зрелых ооцитов и зигот, let-7i-5p и piR20497 - с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята, piR19675 - с относительным числом прогрессивно подвижных сперматозоидов).

К практическому применению предложен алгоритм персонафицированного проведения программы ВРТ у супружеских пар в зависимости от профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбриона на 4-е сутки после

оплодотворения. Автор обосновал целесообразность внедрения неинвазивного способа оптимизации выбора эмбриона для селективного переноса в полость матки на основании анализа профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде. На основании полученных данных разработана и рекомендована формула предикции имплантационной способности эмбриона и прогнозирования эффективности программ ВРТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного исследования легли в основу разработок практических рекомендаций, внедренных в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (заведующая – д.м.н., профессор Калинина Е.А.), что подтверждено имеющимся Актом о внедрении. В качестве значимого фактора повышения эффективности лечения супружеских пар в программах ВРТ выступает оптимизация выбора наиболее перспективного эмбриона для переноса в полость матки на основании профиля экспрессии *let-7i-5p*, *let-7b-5p*, *piR020401*, *piR20497* и *piR19675* в культуральной среде. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, а также в ходе работы лечебных медицинских учреждений. Основные результаты исследования, проведенного Драпкиной Ю.С., имеют важное значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программы ВРТ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 3 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, в том числе 1 статья была опубликована в иностранном журнале *IJMS* с Impact Factor 4,182. Результаты работы также представлены и доложены на I и II Национальном Конгрессе с международным участием «ЛАБРИН», III

Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве», а также на Международном Конгрессе по Вспомогательным репродуктивным технологиям (Assisted Reproductive Technology World Congress, New-York).

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Драпкиной Юлии Сергеевны на тему «Оптимизация и индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с использованием профиля экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона» является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной задачи в акушерстве и гинекологии относительно оптимизации выбора эмбриона наилучшего качества, обладающего высоким имплантационным потенциалом, на основании профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде.

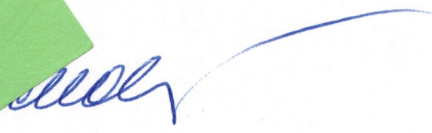
Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Драпкиной Юлии Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Драпкиной Юлии Сергеевны на тему «Оптимизация и индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с использованием профиля

экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона» обсужден на совещании врачей и научных сотрудников ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

«19» мая 2020г. (протокол № 17).


Руководитель отделения репродуктологии
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
Член-корреспондент РАН,
Доктор медицинских наук,
Профессор


Краснопольская Ксения Владиславовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22А
guzmoniiag@gmail.com

Подпись член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Краснопольской Ксении Владиславовны «заверяю»:

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


Краснопольская Ирина Георгиевна

«19» мая 2020 г.