

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тапильской Натальи Игоревны на диссертационную работу Гохберг Яэль Александровны на тему «Индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с переносом размороженного эмбриона на основании оценки особенностей экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Сегодня, на наших глазах, научное сообщество, занимающееся проблемами бесплодия в корне, меняет парадигму «хороший эмбрион — это все» и фактически начинает с «чистого листа». Авторитетные научные издания декларируют философский посыл, стимулирующий научную мысль в контексте изучаемой проблемы, а омиксные технологии дополняют картину мира, генерируя идею, что «пришло время из мутной воды вытаскивать камни». Что же, именно, представляет собой рецептивность эндометрия? У мирового сообщества окончательного ответа пока нет. Как следствие, несомненна актуальность представленного диссертационного исследования, именно, в контексте роли малых некодирующих РНК в процессе имплантации эмбриона в эндометрий. Диссертантка ставит перед собой цель: оптимизация и прогнозирование результативности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбриона в полость матки в криоциклах на основании изучения особенностей экспрессии мнкРНК секрета эндометрия, формулирует и решает поставленные задачи.

Научная новизна результатов исследования

Новым в диссертационном исследовании работы Гохберг Я.А. безусловно является технология, заключающаяся в разработке нового метода прогнозирования исходов программ ВРТ.

В диссертационной работе впервые изучен профиль экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия у пациенток в день переноса размороженного эмбриона. Представлены малые некодирующие РНК, связанные с рецептивностью эндометрия, в группах пациенток с различной подготовкой эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.

По результатам настоящего исследования автором научно обоснованы данные о новом неинвазивном методе забора биологического материала – аспирация секрета эндометрия. Данный метод позволяет оценивать рецептивность эндометрия на основании экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия.

Научная новизна исследования четко отражена в опубликованных 12 печатных работ, 6 из которых входят в перечень рецензируемых журналов и изданий рекомендованных ВАК, 6 тезисов в сборниках международных и российских конгрессов.

Практическая значимость исследования

Фундаментальная, по сути, работа имеет несомненную практическую значимость. Ценным является разработка тест-системы оценки рецептивности эндометрия у пациенток в день переноса размороженных эмбрионов на основании построенной математической модели логистической регрессии. Создание новой тест системы — это безусловно кропотливая работа коллектива лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, но без думающего, целеустремленного и рвущегося к «звездам» клинициста, занимающегося грамотным подбором пациенток, включаемых в исследование, как правило, многие факты не удастся свести «концы с концами». Именно в этом, на мой взгляд, сложном разделе исследования, касающемся в том числе и интерпретации

полученных данных диссертантка демонстрирует умение систематизировать научные результаты.

Данный тест продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность и может применяться непосредственно в день предполагаемого переноса, что способствует не только увеличению положительных исходов циклов ВРТ, но и позволяет отсрочить перенос и сохранить эмбрион на перспективу.

Содержание диссертационной работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Гохберг Я.А. изложена на 135 страницах, имеет стандартную структуру и содержит 19 таблиц, 9 рисунков, 1 приложение. Работа написана по традиционному плану и состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. При написании диссертации проанализировано 180 источников, среди которых 38 работ отечественных авторов и 142 работы зарубежных авторов. Название диссертации в полной мере отражает суть работы.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи работы, научно-практическая значимость и новизна исследования, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, описано внедрение результатов в практическую деятельность.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ существующих данных, что позволило диссертантке сформулировать новые задачи в своем исследовании.

Обзор легко читается, написан хорошим литературным языком, и создает впечатление, что автор глубоко убеждена в поставленной перед собой цели научного исследования.

Во второй главе подробно описаны основные методы диагностики, использованные в работе, определен объем исследования, выделены изучаемые группы пациентов, представлены критерии включения и исключения. При переносе размороженного эмбриона пациентки были разделены на две группы в зависимости от подготовки эндометрия: первая группа - цикл гормонозаместительной терапии (ЦГТ) – пациентки, у которых перенос эмбриона осуществлялся на фоне циклической гормональной терапии; вторая группа - естественный цикл (ЕЦ) – пациентки, у которых перенос эмбриона был в естественном цикле. Алгоритм подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона написан доступно и понятно. Стоит отметить подробное описание метода забора биологического материала (аспирация секрета эндометрия), а также выделение малых некодирующих РНК секрета эндометрия колоночным способом при использовании метода глубокого секвенирования и количественной ПЦР в реальном времени. Использованные методы статистической обработки данных современны и актуальны, что позволило получить достоверные результаты.

В третьей главе диссертантка изложила полученные результаты собственных исследований. Представлен анализ клинико-анамнестических показателей пациентов, включенных в исследование. Представлена характеристика групп при проведении овариальной стимуляции и эмбриологического этапа, в которой был получен эмбрион, планируемый к переносу в настоящем исследовании. Также описаны группы ЦГТ и ЕЦ в рамках проведения переноса размороженного эмбриона и корреляционный анализ исследуемых параметров. Приведены подробные результаты молекулярно-биологического исследования. Проанализирован профиль

экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия в исследуемых группах с последующим ПЦР исследованием. На основании полученных данных выявлены важные малые некодирующие РНК, связанные с рецептивным эндометрием, а также построены модели логистической регрессии определения готовности эндометрия к имплантации. В заключении третьей главы диссертантом описана разработка тест-системы по оценке малых некодирующих РНК в секрете эндометрия при переносе размороженного эмбриона. Данная тест-система является инновационной и позволит повысить частоту наступления беременности в программах ВРТ.

В четвертой главе проведено обсуждение значимых результатов исследования, их сравнение с современными научными данными других ученых, касающихся освещаемых вопросов. Обращает внимание логичный подход к представлению и анализу полученных данных.

В главе «Заключение» отражены основные положения работы. Данный раздел является крайне важным, подводящим итог исследования. В этой главе проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературных источников, что позволило диссертантке сформулировать научные выводы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам и цели работы. Алгоритм ведения супружеских пар при переносе размороженных эмбрионов представлен в приложении, понятен для клинического применения и может быть использован повсеместно.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство, отражает большой личный вклад автора. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По мере оппонирования работы возникло два вопроса:

Какова дальнейшая судьба разработанной Вами тест системы в плане ее тиражирования и возможностей внедрения в рутинную практику в отделениях ВРТ?

Если тиражирование разработанной вами тест системы возможно, то на какой платформе будут выполняться исследования с учетом существующих экономических санкций?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны на тему: «Индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с переносом размороженного эмбриона на основании оценки особенностей экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Калининой Елены Анатольевны представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи - оптимизации протоколов подготовки к переносу размороженного эмбриона, учитывая профиль экспрессии малых некодирующих РНК, полученный с помощью неинвазивного метода при аспирации секрета эндометрия в программах ВРТ. Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны 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 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом репродуктологии
ФГБНУ «НИИАГ и Р им. Д.О. Отта»
199034, г. Санкт-Петербург,
ул. Менделеевская линия 3.
Телефон: 8 (812) 328-98-61
E-mail: iagmail@ott.ru

«21»

10

2023 год



Тапильская Наталья Игоревна

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

Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИАГ и Р им. Д.О. Отта»,
кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна