

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук профессора Тапильской Натальи Игоревны на диссертационную работу Князевой Екатерины Андреевны на тему «Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность исследования. Реализация четырех основополагающих принципов медицины будущего, так называемой 4П-медицины на практике становится возможной благодаря многочисленным научным открытиям в сфере транскриптомики, генетики и ряда других дисциплин. Безусловно, персонифицированный подход к лечению пациенток страдающих бесплодием лежит в плоскости индивидуализации программ вспомогательных репродуктивных технологий. Несмотря на то, что изучение роли транскриптома эндометрия и метилирования промоторов ключевых генов эндометрия — предмет интереса фундаментальной науки, тем не менее результаты исследований напрямую связаны с практикой лечения.

В связи с этим, диссертантка ставит перед собой цель – индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками ЭКО в анамнезе на основании изучения роли транскриптома эндометрия и метилирования промоторов ключевых генов эндометрия. Подобная цель исследования и вытекающие из нее задачи определяют актуальность работы.

Научная новизна: Убеждена, что исследования, касающиеся изучения транскриптома эндометрия у пациенток с неудачами имплантации, представляют собой своего рода научный прорыв, позволяющий персонифицировать подходы к лечению пациенток с бесплодием на основании оценки экспрессии функционально и гомологично связанных генов без предварительного отбора генов с наибольшей индивидуальной прогностической ценностью и дифференциальной экспрессией. Впервые проведена оценка роли метилирования промоторов генов *HOXA10* и *HOXA11* в группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. В данной работе научно обоснован новый подход к прогнозу исходов программ ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократным неудачными попытками ЭКО.

Практическая и теоретическая значимость работы оценивается полученными научными данными, позволяющими сформировать алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия. Следуя логике научного познания, диссертантка сформировала особый контингент пациенток с инфекционным фактором в анамнезе повлекшим за собой бесплодие, теоретически предположила, что неудачи имплантации именно в этой когорте женщин ассоциированы с нарушением рецептивности эндометрия и справилась с этой задачей обосновав научный подход к терапии.

Польза полученных научных знаний и умений бесспорна, так как разработан новый прогностический подход к оценке эффективности программ ЭКО, что позволит лечащим врачам выбрать оптимальный способ ведения пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Обоснованность и достоверность результатов исследования. Представленный в работе проспективный клинико-анамнестический анализ, использование инновационных молекулярно-генетических методов, а именно, секвенирование транскриптома, корректная статистическая обработка полученных данных, четкое представление обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, подробность их описания, а также доскональный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 5 изданы в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа изложена на 149 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 33 таблицами и 21 рисунком.

Работа выполнена на достаточном объеме выборки 78 пациенток, поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования и логично вытекающие из нее задачи. Предельно четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов научной работы в практику, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературы относительно современного состояния проблемы, представлены точки зрения разных исследователей, отражающие неоднозначность подходов к решению данной проблемы. Использованы 153 литературных источников, включающих отечественных и зарубежных авторов. Прочтение обзора оставляет крайне благоприятное впечатление – становится очевидным, что диссертантка, приступая к исследованию, убеждена в ясности поставленной перед собой цели научной работы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В этой главе подробно изложены клинико-лабораторные, инструментальные, а также и молекулярно-генетические методы исследования образцов тканей эндометрия. Выбранные методы статистической интерпретации и последовательного анализа полученных данных, что не позволяет усомниться в квалифицированном подходе к разработке формулы расчета вероятности наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Третья глава представляет результаты собственных исследований. Безусловно, автору присуще чувство нового в науке. На основании оценки клинико-anamnestических показателей пациенток с повторными неудачами имплантации создана модель, прогнозирующая частоту наступления беременности у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, однако относительно низкая предсказательность выведенной математической модели оцененная в подглаве 3.1 побудила исследователя расширить научное познание и сгенерировать идею проведения анализа молекулярно-генетических особенностей эндометрия для прогнозирования исходов программ ВРТ.

Раздел 3.5 представляет собой анализ инновационных молекулярно-генетических исследований, относящихся к фундаментальной науке — секвенированию транскриптома эндометрия. В результате исследования транскрипционных профилей у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО автором была выявлена тройка генов *MSX1 (HOX7)*, *HOXA11* и *TP53I3*, которая позволила классифицировать образцы тканей эндометрия в соответствии со статусом «беременность» или «отсутствие беременности». На мой взгляд, значимым в исследовании является анализ метилирования промоторов ключевых генов, ответственных за имплантацию эмбриона, в исследованных группах пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Переводя фундаментальную науку в клиническую плоскость, диссертантка выстраивает персонифицированный подход к лечению и далее обосновывает возможность применения таргетной терапии на этапе прегравидарной подготовки у данной когорты пациенток. Прочтение данной главы оставляет впечатление об авторе как не только о научном исследователе, но и сформировавшемся клиницисте, умеющем решать поставленные задачи. Заключение представляет собой обсуждение результатов – данный раздел является крайне важным, подводящим итог исследования. В этой главе проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературных источников, что позволило диссертанту сформулировать научные выводы.

Диссертация содержит 5 **выводов**, которые хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Диссертационная работа отличается внутренним единством и формирует исчерпывающее представление о личном вкладе автора.

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.

Общая оценка работы положительная, вопросы и замечания отсутствуют.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Князевой Екатерины Андреевны на тему «Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Калининой Елены Анатольевны и кандидата медицинских наук Донникова Андрея Евгеньевича, является законченной

научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – поиска потенциальных генов-маркеров рецептивности эндометрия у пациенток, страдающих бесплодием, что позволит персонифицировать подходы к лечению женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

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

доктор медицинских наук профессор,
ведущий научный сотрудник
отделения вспомогательных
репродуктивных технологий
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д.3
Тел.: +78126795551
e-mail.: tapnatalia@yandex.ru Тапильская Наталья Игоревна

«21» мая 2021 г.

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

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отто»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук Капустин Роман Викторович



«21» мая 2021 г.