

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской
Федерации
Петрухин Василий Алексеевич

« 14 »

2014



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы 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 темы диссертации

На сегодняшний день проблема бесплодия является чрезвычайно актуальной и имеет большую значимость во всех развитых странах мира, включая Россию. По данным ВОЗ частота бесплодия в мире составляет 10–15% и не имеет тенденции к снижению. Наиболее эффективным способом преодоления проблемы бесплодия у супружеских пар является проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на это частота наступления беременности в расчете на 1 цикл составляет 30–40% и не имеет тенденции к увеличению.

Нарушение рецептивности эндометрия является одним из наиболее значимых факторов, обуславливающих неудачи программ ВРТ при переносе эмбриона высокого качества. Особого внимания заслуживают повторные

неудачи имплантации при проведении программ ВРТ. В последние годы все больше исследований посвящены изучению механизмов рецептивности эндометрия, предлагаются различные маркеры рецепторного статуса эндометрия для прогнозирования эффективности программ ВРТ. Однако до сих пор не было выявлено какого-либо единственного и клинически значимого гистологического, протеомного или генетического маркера рецептивности эндометрия.

Спорным вопросом современной репродуктологии является возможность оценки рецептивности эндометрия с помощью единственного маркера, поскольку несомненным является то, что сложный процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия регулируется целым комплексом механизмов. Результаты исследований, касающихся разработки методов оценки рецептивности эндометрия, достаточно противоречивы.

В последнее десятилетие внимание исследователей сосредоточилось на роли генов эндометрия в процессах имплантации. Было выявлено, что в период максимальной рецептивности эндометрия — так называемое «окно имплантации» — происходит активная экспрессия одних генов и, напротив, супрессия других генов эндометрия. Кроме того, была отмечена значительная вариабельность активности генов эндометрия и концентрации кодируемых ими факторов в зависимости от дня менструального цикла. Это позволило предположить важнейшую роль генов в регуляции процесса имплантации эмбриона.

В связи с этим исследование, выполненное Князевой Е. А., которое посвящено изучению влияния транскриптома эндометрия и метилирования промоторов ключевых генов эндометрия на повышение эффективности лечения бесплодия, является актуальным, новым и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

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

Научная новизна работы Князевой Е. А. заключается в разработке модели прогноза исходов программ ВРТ у пациенток с ТПФ бесплодия и неоднократным неудачными попытками ЭКО. Данная прогностическая модель основана на впервые полученных в работе данных об экспрессии функционально и гомологично связанных генов *MSX1*, *HOXA11* и *TP53I3* без предварительного отбора генов с наибольшей индивидуальной прогностической ценностью и дифференциальной экспрессией.

В результате проведенного исследования впервые проведена оценка роли метилирования промоторов генов *HOXA10* и *HOXA11* в исследуемой группе пациенток. Выявлены специфические изменения транскриптома эндометрия в «окно имплантации», связанные с наступлением и ненаступлением беременности в программе ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Впервые оценено влияние эпигаллокатехин-3-галлата на метилирование промоторов генов *HOXA10* и *HOXA11* и особенности транскриптома эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с неоднократными неудачными попытками ЭКО и гиперплазией эндометрия в анамнезе.

К практическому применению предложен алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у пациенток с ТПФ бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом экспрессии генов *MSX1*, *HOXA11* и *TP53I3* в эндометрии в период «окна имплантации». Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Князевой Екатерины Андреевны выполнена на достаточном научно-методическом уровне и клиническом материале (78 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия в программе ВРТ с использованием современных методов лечения) в соответствии с поставленными задачами. Полученные данные не вызывают сомнений, поскольку достоверность их статистически подтверждена. Для оценки значимости различий непрерывных данных производилось сравнение медианы распределения признака с определением U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для качественных данных определяли частоту выявления признака. Для сравнения категориальных данных в качестве меры сравнения использовали отношение шансов с расчетом границ 95% доверительного интервала и с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Для расчета вероятности наступления беременности производилось построение модели на основе метода логистической регрессии с учетом относительного вклада предикторов с использованием метода χ^2 . Для построения классификаторов на основе одновременного анализа экспрессии двух или трех генов использовали метод опорных векторов и проводили ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Проводилась оценка информативности диагностических критериев — чувствительности, специфичности, прогностической значимости. Для сравнения пациенток до и после приема препарата и оценки различий использовался непараметрический T-критерий Уилкоксона для связанных выборок. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты диссертационной работы иллюстрированы 21 рисунком и 33 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 Князевой Екатерины Андреевны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к обследованию и ведению пациенток с бесплодием, позволяющие персонафицировать подготовку и проведение программы ВРТ. 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 экспрессия генов *MSX1*, *HOXA11* и *TP53I3* в эндометрии вносит наибольший вклад в процесс имплантации эмбриона.

К практическому применению предложен алгоритм персонафицированной подготовки и проведения программы ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом профиля экспрессии генов *MSX1*, *HOXA11* и *TP53I3* в эндометрии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного исследования легли в основу разработок практических рекомендаций, внедренных в отделении вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б. В. Леонова (заведующий – д. м. н., профессор Калинина Е. А.), что подтверждено имеющимся Актом о внедрении. Значимым фактором повышения эффективности лечения бесплодия с использованием ВРТ явился

профиль экспрессии генов *MSX1*, *HOXA11* и *TP53I3* в эндометрии, определяющие оптимальный режим подготовки и проведения программы ВРТ. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии. Основные результаты исследования, проведенного Князевой Е. А. имеют значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ и влиять на их эффективность.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, все из которых в научных изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 1 статья в зарубежной печати.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Князевой Екатерины Андреевны на тему «Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – оптимизация тактики ведения и лечения пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе методом вспомогательных репродуктивных технологий с учетом полученных данных.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Князевой Екатерины Андреевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями в редакции

постановлений Правительства Российской Федерации от 29.05.2017 №650, 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Князевой Екатерины Андреевны на тему «Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия» обсужден на совещании врачей и научных сотрудников ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области «13» мая 20__ года (протокол №16).

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 областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«14» мая 2024 г.