

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртчичевича на диссертационную работу Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), около 20% пар сталкиваются с проблемой повторных неудачных имплантаций (RIF). Усовершенствование эмбрионального этапа программ ВРТ позволяют выбрать для переноса эмбрион высокого качества. Однако, лишь в 30-40% происходит наступление беременности. Вероятной причиной низкой результативности лечения является нарушение процессов имплантации.

Имплантация эмбриона является сложным многоуровневым процессом, который контролируется рядом гормональных и молекулярно-генетических факторов. Исследования посвященные изучению регуляции процессов имплантации, на сегодняшний день не могут дать полного ответа какие именно факторы в эндометрии запускают процессы децидуализации для подготовки к адгезии и инвазии трофобласта.

Для успешной имплантации бластоцисты необходимо, чтобы эндометрий был в рецептивном состоянии. Считается, что наибольшая рецептивность эндометрия соответствует 7-8 дню после пика ЛГ, этот период получил название «окна имплантации». Однако, в литературе представлены данные о том, что у пациенток с RIF возможен сдвиг «окна имплантации». Поэтому поиск персональных предикторов рецептивности эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе является весьма перспективным.

Современные исследования направлены на поиск предикторов рецептивного эндометрия, в результате которых выделены клеточные и молекулярно-генетические биомаркеры зрелости эндометрия. Однако на сегодняшний день, не существует общепринятых высокоспецифичных критериев оценки имплантационного эндометрия.

В то же время в ряде работ было продемонстрировано ускоренное созревание эндометриальной ткани в цикле стимуляции суперовуляции. Поэтому у пациенток с RIF существует тенденция к принятию стратегии freezeall последующим переносом размороженных эмбрионов с предварительной оценкой состояния эндометрия. Оценка рецептивности эндометрия перед проведением криопереноса, позволяет определить вероятность наступления имплантации и возможный сдвиг «окна фертильности».

Одним из современных методов повышения результативности ЭКО у пациенток с RIF является персонализация циклов криопереноса в зависимости от степени зрелости эндометрия. Таким образом диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, посвященная изучению поиску персональных предикторов «окна имплантации» у пациенток с повторными неудачными циклами ЭКО и ПЭ, представляется актуальной и своевременной. Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе представлена молекулярно-генетическая характеристика имплантационного эндометрия на основании экспрессии мРНК генов.

Автором впервые предложенный подход к оценке имплантационного эндометрия на основании выделения дополнительных стадий развития рецептивного эндометрия с помощью определения транскрипционного

профиля генов. Выдвинута гипотеза о том, что «окно имплантации» соответствует переходному периоду между ранней и средней стадиями фазы секреции. Выделенные маркеры позволяют определить дополнительные стадии рецептивного эндометрия, наиболее благоприятные для переноса бластоцисты.

В данном исследовании научно обоснован новый подход к прогнозированию вероятности наступления беременности перед проведением программы криопереноса у пациенток с неэффективными попытками ЭКО на основании оценки молекулярно-генетических маркеров.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость исследования отражается полученными результатами, которые позволили разработать модель интегральной оценки рецептивности эндометрия перед проведением переноса размороженных эмбрионов.

Разработан персонифицированный алгоритм подготовки и проведения обследования женщин с повторными неудачами имплантации и предложена тактика ведения по подготовке к криопереносу эмбрионов, учитывающая состояние транскрипционного профиля эндометрия. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов,

выводов, рекомендаций для внедрения в практику здравоохранения, списка литературы. Материал диссертации изложен на 134 страницах печатного текста, содержит 11 рисунков и 33 таблицы. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой лаконично вытекает цель работы. Задачи исследования отражают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В первой главе автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, отражающий современное состояние данной проблемы. В обзоре литературы представлены противоречивые данные об эффективности существующих предикторов «окна имплантации». Данные представленного обзора позволяют автору аргументировать актуальность работы и выбор молекулярно-генетических маркеров для проведения исследования.

Во второй главе детально описаны использованные в работе методы исследования, включающие общеклинические, клинико-лабораторные, инструментальные, статистические исследования. Всем пациенткам проведено обследование согласно приказу Минздрава РФ, а кроме того, выполнены дополнительные методы обследования: пайпель-биопсия эндометрия с последующим проведением гистологического и молекулярно-генетического исследований. Материал исследования достаточен, всего было включено 140 пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде положений, выносимых на защиту.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований: подробный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых групп пациентов, результаты гистологического и молекулярно-генетического исследований. Приведена статистическая обработка полученных данных.

На основании клинико-анамнестических данных, установлены факторы, негативно влияющие на рецептивность эндометрия у пациенток с RIF: наружно-генитальный эндометриоз, хронический эндометрит и наличие репродуктивных потерь в анамнезе.

Транскрипционный анализ профилей генов демонстрирует гетерогенность эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации». Результаты работы показывают, что промежуточные уровни экспрессии ключевых генов в имплантационном эндометрии прогнозируют высокую вероятность успешной имплантации, которые соответствуют переходному периоду между ранней и средней стадиями фазы секреции. Выделено 4 кластера образцов в зависимости от изменения экспрессии мРНК ключевых генов.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программ криопереноса у пациенток с RIF.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ полученных автором результатов с данными мировой литературы.

В заключительной части работы отражены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия», является законченной

научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – разработки персонализированного проведения программ переноса размороженных эмбрионов супружеских пар повторными неудачными имплантациями.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны 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 ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

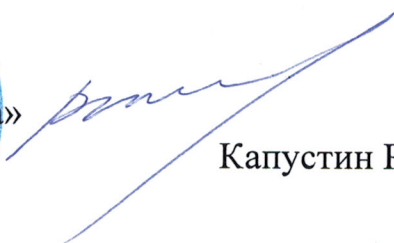
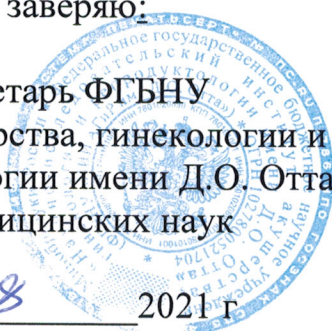
Доктор медицинских наук, профессор,  
Заведующий отделом репродуктологии  
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии  
и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3,  
8 (812) 325-32-20  
e-mail: [agzgzyan@gmail.com](mailto:agzgzyan@gmail.com)



Гзгзян Александр Мкртичевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртичевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О. Отта»  
кандидат медицинских наук



Капустин Роман Викторович

«26» 08 2021 г.