

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Вартанян Эммы Врановны 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**

Диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны является актуальной, так как несмотря на усовершенствование эмбриологического этапа программ ВРТ, позволяющего выбрать бластоцисту высокого качества для переноса, эффективность программ ЭКО не превышает 30-40% уже на протяжении многих лет. Известно, что для успешной имплантации необходимо сочетание двух факторов: наличие зуплоидного эмбриона и рецептивного эндометрия. Так же обязательным условием является их синхронное развитие. При наличии эмбрионов высокого качества, причиной отрицательных результатов является отсутствием готовности эндометрия к имплантации. Так как в каждом третьем случае за неудачу отвечает нарушение рецептивности эндометрия, исследование предикторов «окна имплантации» является весьма актуальным.

Изучение индивидуальных особенностей рецептивного эндометрия в настоящее время получило широкое распространение. Проблеме нарушения рецептивности посвящены множество исследований. Однако, на сегодняшний день нет высокоэффективных маркеров оценки «окна имплантации», используемых в клинической практике.

Исследования последних десятилетий сфокусированы на изучении молекулярно-генетических маркеров для диагностики изменений в эндометрии в течении менструального цикла, в том числе в период «окна имплантации». Кроме того, среди пациенток с повторными

неэффективными попытками ЭКО показано, что период «окна имплантации» не всегда соответствует общепринятым срокам.

Вследствие этого диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, посвящена актуальной проблеме - разработке молекулярно-генетической системы оценки имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с неэффективными циклами лечения с помощью ВРТ в анамнезе, так как позволит улучшить алгоритм подготовки перед проведением персонального цикла переноса размороженных эмбрионов с учетом рецептивности эндометрия.

### **Научная новизна**

По результатам данного исследования представлена молекулярно-генетическая характеристика имплантационного эндометрия. Определены маркеры рецептивности эндометрия, позволяющие прогнозировать вероятность имплантации в циклах переноса размороженных эмбрионов.

Впервые предложен новый метод оценки периода «окна имплантации» на основании выделения дополнительных молекулярно-генетических стадий рецептивного эндометрия с помощью оценки экспрессии мРНК ключевых генов. Результаты исследования позволили выдвинуть гипотезу о том, что «окно имплантации» соответствует переходному периоду между ранней и средней стадиями фазы секреции.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость разработанного в диссертационной работе персонализированного алгоритма обследования перед проведением криопереноса, позволит спрогнозировать имплантационный потенциал эндометрия и произвести перенос эмбриона с учетом степени зрелости эндометрия у пациенток с высоким риском неудач.

Практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.



## **Обоснованность и достоверность исследования**

В диссертационной работе использовались современные методы исследования: гистологические, молекулярно-генетические, статистические. Результаты исследования четко сформулированы и представлены в виде рисунков и таблиц. Объем выборки достаточен для подтверждения достоверности исследования (140 пациенток). Вышеизложенное позволяет квалифицировать полученные данные как достоверные, а положения, полученные выводы и практические рекомендации как обоснованные.

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 ВАК научных журналах.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 132 страницах, содержит 33 таблицы и 11 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику, списка литературы. Диссертация изложена доступным литературным языком.

Во введении автор описывает актуальность выбранной темы. Четко сформулирована цель работы и логично вытекающие из нее задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы, отражен личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» подробно представлен современный взгляд на проблему рецептивности эндометрия в программах ВРТ, описаны

существующие методы ее исследования и роль выбранных маркеров в процессе имплантации.

Во главе «Материалы и методы исследования», описаны критерии включения и исключения в исследуемые группы, дизайн, методы обследования пациенток, представлена информация по использованным лабораторным и инструментальным методам исследования.

В главе «Результаты исследований» описана клинико-лабораторная характеристика пациенток, полученные результаты проанализированы с помощью современных методов статистического анализа. Представлены результаты биоинформатического анализа, на основании которого были выбраны 15 генов для проведения дальнейшего исследования. Материал представлен с помощью наглядных таблиц и рисунков.

Результаты исследования показывают, что у пациенток с различными исходами криопереноса установлены значимые различия в экспрессии выбранных генов. Полученные данные подтверждают влияние изменения экспрессии мРНК генов на рецептивные свойства эндометрия, следствием чего является успешная имплантация и пролонгирование беременности.

На основании проведённого анализа транскрипционных профилей генов была разработана кластерная градация развития эндометрия, которая позволила выделить дополнительные молекулярно-генетические стадии благоприятные для имплантации бластоцисты. Наилучшая частота пролонгирования беременностей и родов была установлена именно для этих стадий.

Проведенный корреляционный анализ позволил выделить две группы маркеров развития эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации»: уровень экспрессии которых повышается и понижается по мере развития эндометрия.

Полученные данные позволили разработать алгоритм персонализированной подготовки и проведения программ переноса



размороженных эмбрионов у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО.

В главе «Обсуждение, полученных результатов» кратко представлены результаты диссертационной работе и проведено их сопоставление с данными литературных источников.

Выводы и практические рекомендации соответствуют теме и содержанию работы и могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат содержит все необходимые разделы и отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет, есть вопросы:

1) Если вы проводите исследование пайпель-биопсии эндометрия в цикле перед проведением переноса эмбрионов, как доказать, что в следующем цикле молекулярно-генетический статус эндометрия будет иметь такую же характеристику?

2) Каких вы добились результатов если показатели частоты наступления беременности в 1 группе не превышает 30% ?


## **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 решена научная задача по оптимизации ведения пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО.

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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Доцент кафедры акушерства, гинекологии  
и репродуктивной медицины  
ФНМО МИ ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего образования  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент  
117198, г. Москва,  
ул. Миклухо-Маклая, д.6,  
тел. +7 (495) 434-70-27  
e-mail:emma-vartanyan@mail.ru

 Вартанян Эмма Врамовна  
25.08.21

Подпись доктора медицинских наук, доцента Вартанян Э.В. заверяю:

Ученый секретарь  
Российского университета дружбы народов,  
доктор физико-математических наук,  
профессор



 Савчин Владимир Михайлович

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_