

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

«31» августа 2021 г.



ОТЗЫВ

**ведущего учреждения- ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации 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 темы исследования

Бесплодие является общемировой проблемой. Так, по данным Всемирной Организации Здравоохранения с бесплодием в мире сталкиваются около 15% пар, поэтому необходимость усовершенствования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является актуальной. Несмотря на прогресс в технологиях витрификации эмбрионов, преимплантационного генетического скрининга, протоколов стимуляции суперовуляции, подготовки эндометрия в криопротоколах, частота наступления беременности не превышает 30-40%. Повторные неудачные имплантации являются одной из нерешенных задач в практике репродуктолога. Даже наличие бластоцисты высокого качества не всегда приводит к положительному результату лечения. Вероятная причина неудач лежит в нарушении процессов синхронизации между эндометрием и эмбрионом. В настоящее время существует тенденция к принятию стратегии витрификации всех полученных эмбрионов с отсроченным переносом («freeze

all»), так как проведенные исследования показали, что овариальная стимуляция способствует ускоренному созреванию эндометрия. Для повышения результативности программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами предложен подход персонализации циклов переноса размороженных эмбрионов. Поиск предикторов «окна имплантации» является возможным решением данной проблемы.

Гистологические критерии Noyes для оценки степени зрелости эндометрия на протяжении длительного времени являлись «золотым стандартом». Считалось, что наивысшая рецептивность соответствует средней стадии фазы секреции. Однако исследования, проведенные позже, поставили под сомнение данный метод для диагностики «окна имплантации» у пациенток с бесплодием.

В последнее время фокус внимания исследователей сместился на технологии «omics». В исследованиях, посвященных изучению процессов имплантации эмбриона, было показано, что децидуальная трансформация эндометрия происходит при изменении уровня экспрессии тысяч генов. Из этого следует, что для диагностики «окна имплантации» недостаточно использование одного маркера. В ряде европейских клиник для определения персонального «окна имплантации» используется тест-система Endometrium receptivity analysis (ERA), основанная на оценке 238 генов. Так как в нашей стране не имеется аналогов данного теста, большой интерес представляет поиск и разработка информативных биомаркеров рецептивности имплантационного эндометрия.

На основании вышеизложенного диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, посвященная поиску персональных молекулярно-генетических предикторов «окна фертильности» в программах переноса размороженных эмбрионов у пациенток с повторными неудачными имплантациями, является современной и актуальной. Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют поставленной цели.

Научная и практическая ценность диссертации

На основании проведенного исследования было выявлено, что частота наступления беременности и родов живым плодом были выше у пациенток с диагностированной ранней стадией фазы секреции по результатам гистологического исследования. Полученные данные позволили предположить, что гистологического критерия зрелости эндометрия недостаточно у пациенток с повторными неудачными имплантациями.

Представлена молекулярно-генетическая характеристика имплантационного эндометрия на основании экспрессии мРНК генов GPX3, PAEP, DPP4, TAGLN, HABP2, IMPA2, AQP3, HLA-DOB, POSTN, MSX1, IGFBP1, LIF, IL15, GNLY, NDRG1 с помощью ОТ-ПЦР real-time.

Автором впервые предложен метод стадирования эндометрия на основании дополнительных стадий развития имплантационного эндометрия с помощью определения транскрипционного профиля генов в программах подготовки к криопереносу.

На основании проведенной работы автором разработана модель оценки имплантационного потенциала эндометрия. Данная модель позволяет выделить три степени зрелости эндометрия: раннерецептивный, рецептивный, позднеорецептивный. Оценка уровня экспрессии генов PAEP, IGFBP1, GPX3, LIF, DPP4, HLA-DOB на 7-8 день после пика ЛГ в естественном цикле (ЕЦ) или экспрессии мРНК генов IMPA2, IGFBP1, GPX3, AQP3, LIF, GNLY, HLA-DOB, POSTN на П+5 на фоне циклической гормональной терапии (ЦГТ) позволяет выбрать наилучший день для переноса эмбрионов.

Для практического использования предложен персонафицированный алгоритм обследования и тактика ведения пациенток с повторными неудачными имплантациями, в зависимости от результатов транскрипционного анализа ткани эндометрия.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, помимо научно-теоретического интереса, имеет важное практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к обследованию и подготовке пациенток в программах ВРТ.

К практическому применению предложен алгоритм персонифицированной подготовки пациенток с бесплодием и повторными неудачными имплантациями, планирующих проведение лечение в программе криопереноса на основании данных молекулярно-генетического стадирования рецептивности эндометрия.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования, проведенной Мирошкиной Марией Игоревной, легли в основу рекомендаций, внедренных в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Значимыми фактором в повышении эффективности программ ВРТ явился профиль экспрессии генов PAEP, IGFBP1, GPX3, LIF, DPP4, HLA-DOB в ЕЦ или экспрессии мРНК генов IMPA2, IGFBP1, GPX3, AQP3, LIF, GNLY, HLA-DOB, POSTN на фоне ЦГТ, определяющие тактику подготовки и проведения программы криопереноса.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии. Основные результаты имеют практическое значение для здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ и влиять на эффективность лечения бесплодия. Учитывая научную ценность исследования роли экспрессии мРНК ключевых генов для диагностики «окна имплантации», следует рекомендовать продолжить

исследование в этой области в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация 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 – оптимизация тактики подготовки и ведения пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе с учетом полученных данных.

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 (в ред. от 21.04.2016г. №335, от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно - практической ценности диссертации Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия» обсужден и утвержден на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (протокол №8 от «30» августа 2021г.)

Подзолкова Наталья Михайловна
Доктор медицинских наук (3.1.4.),
профессор,
Заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Подзолковой Натальи Михайловны удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ
ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Герасименко Марина Юрьевна,
Доктор медицинских наук,
Профессор

Основное место работы - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям.

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Герасименко Марины
Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ
ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, строение 1.
Тел.+7(499)252-21-04, E-mail: rmaro@rmaro.ru