

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертационной работы  
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**

Диссертационная работа Мирошкиной М.И. посвящена актуальной проблеме поиска эффективных биомаркеров рецептивности эндометрия у пациенток с повторными неудачами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

С повторными неудачными имплантациями сталкиваются около 20% пациенток, проходящих лечение по поводу бесплодия в программах ВРТ. Однако, около 50% пар отказываются от проведения дальнейшего лечения после нескольких неудачных попыток ЭКО ввиду неутешительного прогноза.

Причина повторных неудачных имплантация зачастую остается неясной. При наличии эмбрионов высокого качества и отсутствии видимой патологии репродуктивной системы, причина отрицательных результатов может быть связана с нарушением процессов синхронизации созревания эндометрия и бластоцисты. Для успешной имплантации эуплоидного эмбриона необходимо, чтобы эндометрий находился в состоянии наивысшей рецептивности для активации процессов адгезии. Этот период носит название «окна имплантации» и соответствует 7-8 дню после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в естественном цикле. В то же время у пациенток с неудачными попытками ЭКО существует риск сдвига «окна фертильности». Современным подходом к решению данной проблемы является поиск предикторов рецептивности эндометрия для определения персонального «окна имплантации».



В последние десятилетия большой интерес представляет поиск молекулярно-генетических маркеров рецептивности эндометрия. Показано, что трансформация эндометрия в течение менструального цикла происходит под действием тысяч генов. Существует ряд работ, изучающих особенности экспрессии генов именно в период предполагаемого «окна имплантации». Однако, среди изученных генов нет общепринятых биомаркеров, которые в настоящее время используются в рутинной клинической практике репродуктологов. Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Мирошкиной Марии Игоревны, посвященное разработке тест-системы для оценки состояния имплантационного эндометрия, является актуальным, перспективным и современным.

В автореферате представлены новые данные о молекулярно-генетическом профиле рецептивного эндометрия у пациенток с повторными неудачными имплантациями в анамнезе, планирующих реализацию репродуктивной функции в программе переноса размороженных эмбрионов. Определены маркеры имплантационного эндометрия. На основании полученных данных предложен новый подход к оценке «окна имплантации», который заключается в выделении дополнительных стадий развития эндометрия с помощью транскрипционного профиля генов. Полученные результаты позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой наилучшая рецептивность эндометрия соответствует переходному периоду между ранней и средней гистологическими стадиями фазы секреции.

Автореферат написан в традиционной форме, содержит все обязательные разделы: актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость исследования, положения, выносимые на защиту, результаты работы, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

Цель исследования четко сформулирована, поставленные задачи полностью ее раскрывают. Для решения задач использовались современные



методы исследования. Дизайн исследования соответствует поставленной цели. Количество наблюдений достаточно для вынесения выводов. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, вытекают из результатов проведенной работы.

В результате исследования автором разработана модель для определения персонального «окна имплантации» на основании оценки уровня экспрессии генов *PAEP, IGFBP1, GPX3, LIF, DPP4, HLA-DOB* в естественном цикле и экспрессии мРНК генов *IMPA2, IGFBP1, GPX3, AQP3, LIF, GNLV, HLA-DOB, POSTN* на фоне циклической гормональной терапии. Предложен алгоритм и тактика ведения пациенток с повторными неудачными имплантациями перед проведением программы криопереноса, учитывающая состояние транскрипционного профиля эндометрия.

Достоверность полученных результатов обеспечивается необходимым объемом выборки. Анализ материала был проведен с использованием современных методов статистической обработки.

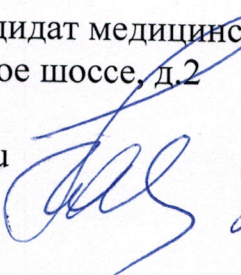
Основные материалы исследования опубликованы в 7 печатных работах, 4 из которых опубликованы в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Принципиальных замечаний к автореферату диссертационной работы нет.

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. 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.

Главный специалист по ЭКО ГК «Мать и Дитя»  
Заведующая отделением ЭКО  
клиники «Мать и Дитя», кандидат медицинских наук  
117036, г. Москва, Можайское шоссе, д.2  
тел.: +7 (800) 700-70-01  
e-mail: kuntsevo@mcclinics.ru

  
Дилором Пулатовна Камилова

24.08.2016

**Подпись к.м.н. Д.П. Камиловой «заверяю»**

  
Главный врач клиники  
«Мать и Дитя»

Екатерина Вениаминовна Сысолятина





## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы  
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**

Развитие репродуктивной медицины способно решить проблему бесплодия многих пар, однако, частота положительных исходов не превышает 30%. Причем около половины пациенток отказываются от дальнейшего лечения уже после 2-3 неудачных попыток ЭКО ввиду неоднозначного прогноза. В настоящее время, при отсутствии видимой патологии со стороны урогенитального тракта, причина повторных неудачных имплантаций остается неизвестной. Наличие эмбрионов высокого качества не всегда приводит к беременности, возможной причиной отрицательных результатов могут быть нарушения процессов синхронизации развития бластоцисты и эндометрия.

Известно, что бластоциста может имплантироваться к любой ткани, кроме нерцептивного эндометрия. Считается, что наилучший период для имплантации соответствует средней стадии фазы секреции, согласно гистологическим критериям. Однако, оценка имплантационного потенциала эндометрия с помощью гистологических критериев зрелости не имеет высокой прогностической значимости при лечении бесплодия. В связи с чем широкое распространение получило молекулярно-генетическое исследование эндометрия, направленное на поиски биомаркеров «окна имплантации». В последнее время ведутся работы, изучающие экспрессию генов в течение менструального цикла. Было показано, что в зависимости от стадии развития эндометрия происходит повышение уровня экспрессии одних генов и супрессия других. Наибольший интерес для исследования представляет



поиск характерных молекулярно-генетических особенностей периода наивысшей рецептивности эндометрия- «окна имплантации».

Кроме того, в связи с развитием персонифицированной медицины, широкое распространение получила стратегия «freeze all». Данная стратегия позволяет снизить риски развития ряда осложнений программы ВРТ. Однако, основное преимущество такой тактики является возможность переноса эмбрионов в полость матки, после оценки состояния эндометрия и с учетом персонального «окна имплантации» у пациенток с повторными неудачными имплантациями.

Вышеизложенное подтверждает, что диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, направленная поиск персональных предикторов «окна имплантации» у пациенток с повторными неудачными имплантациями в программах переноса размороженных эмбрионов является современной, перспективной и актуальной.

Автореферат Мирошкиной Марии Игоревны написан в традиционной форме и содержит все необходимые разделы согласно требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Цель сформулирована четко, поставленные задачи диссертационной работы полностью ее раскрывают.

Научная новизна диссертационной работы Мирошкиной М.И. заключается в том, что в результате проведенного исследования были определены новые маркеры рецептивности эндометрия. Выделены дополнительные стадии имплантационного эндометрия на основании оценки транскрипционного профиля генов. После сопоставления исходов лечения с гистологическим и молекулярно-генетическим исследованиями была выдвинута гипотеза, согласно которой период «окна имплантации» находится на стыке ранней и средней стадий фазы секреции. Этот период может быть диагностирован с помощью предложенной кластерной градации развития эндометрия, основанный на молекулярно-генетическом исследовании.



Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки - в исследовании было проведено обследование и оценка исходов криопротоколов 140 женщин. Для выполнения поставленных задач, в диссертационном исследовании использовались гистологическая оценка эндометрия и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Статистическая обработка проведена с использованием современных методов.

На основании проведенной работы к практическому применению предложена интегральная модель оценки персонального «окна имплантации» у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Согласно данной модели, имплантационный эндометрий может соответствовать одной из трех степеней зрелости: раннерецептивной, рецептивной и позднерецептивной. Предложен алгоритм ведения пациенток перед проведением программы криопереноса, учитывающий молекулярно-генетическую степень зрелости эндометрия.

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, отражающих основную ее суть. Из них 4 статьи опубликованы в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний по оформлению и результатам, представленным в автореферате нет.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия», является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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 - Мирошкина М.И.  
заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Генеральный директор клиники «АРТ-ЭКО»,  
доктор медицинских наук  
119435, г. Москва, Большой Саввинский переулок д.12, с.6  
тел.: +7(495)665-79-09  
e-mail: clinic@art-ivf.ru

Елена Андреевна Калинина

 01.09.2021

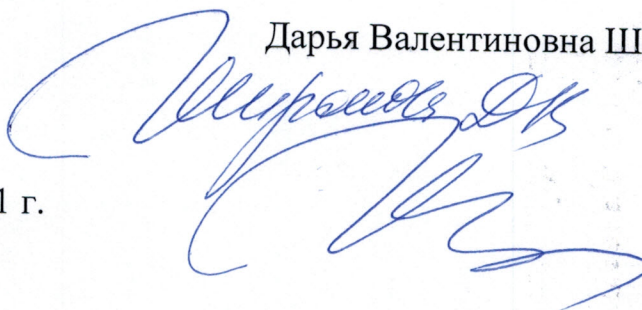
**Подпись д.м.н. Е.А. Калининой «заверяю»**

Главный врач клиники  
«АРТ-ЭКО»

Дарья Валентиновна Широкова

«            » 2021 г.







**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертационной работы**  
**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**

С бесплодием в мире по данным всемирной организации здравоохранения сталкиваются 15% пар. Несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий, частота наступления беременности и родов не превышает 30-40%. Проблема повторных неудачных имплантаций является одной из самых сложных в практике репродуктолога. Поэтому вопрос повышения эффективности протоколов лечения является актуальным. Эффективность программ ВРТ напрямую зависит от успешной имплантации эмбриона. Реализации данного процесса возможна только при синхронном взаимодействии бластоцисты высокого качества и рецептивного эндометрия.

Известно, что для инвазии бластоцисты необходимо, чтобы эндометрий находился в рецептивном состоянии. Это период «окна имплантации», соответствующий 7-8 дню после пика лютеинизирующего гормона. Нарушение рецептивности эндометрия является причиной одной из трех неудачных имплантаций. В связи с вышеизложенным изучение рецептивного потенциала эндометрия является вопросом большого научного интереса. В исследованиях последних лет большое внимание занимают молекулярно-генетические особенности в эндометрии в течении менструального цикла, в том числе в период «окна имплантации». Выявлено большое количество генов, участвующих в процессах трансформации эндометрия. Однако, на сегодняшний день не существует общепринятых маркеров рецептивности эндометрия. Таким образом, диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны, посвященная поиску молекулярно-генетических предикторов



имплантационного эндометрия у пациенток с повторными неудачными имплантациями в анамнезе, является своевременное и актуальной.

В автореферате Мирошкиной Марии Игоревны отражены основные результаты исследования. Автореферат написан в традиционной форме и содержит все необходимые разделы, изложен научным языком последовательно и структурировано.

Научная новизна диссертационной работы Мирошкиной М.И. не вызывает сомнений. Автором представлены результаты экспрессии генов методом ОТ-ПЦР real-time в имплантационном эндометрии, на основании которых разработано кластерное стадирование степени зрелости эндометрия. Предложены новые маркеры для оценки рецептивности эндометрия: *PAEP*, *IGFBP1*, *GPX3*, *LIF*, *DPP4*, *HLA-DOB* в естественном цикле и *IMPA2*, *IGFBP1*, *GPX3*, *AQP3*, *LIF*, *GPLY*, *HLA-DOB*, *POSTN* на фоне циклической гормональной терапии. Согласно полученным результатам исследования выдвинута гипотеза о том, что наивысшая рецептивность эндометрия находится на стыке ранней и средней стадий фазы секреции.

Основным достижением диссертационного исследования явилась разработка модели оценки рецептивности эндометрия в естественном цикле и на фоне циклической гормональной терапии, у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Использование данной модели рекомендовано перед проведением цикла переноса размороженных эмбрионов. В результате исследования эндометрия согласно данной модели, эндометрий может соответствовать одной из трех степеней зрелости: раннерецептивной, рецептивной и позднерецептивной. Для практического применения предложен алгоритм ведения пациенток, учитывающий персональные особенности молекулярно-генетической готовности эндометрия к имплантации.



Основные материалы диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах, из которых 4 научные статьи опубликованы в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний по оформлению и результатам, представленным в автореферате нет.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия», является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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 - Мирошкина М.И. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
член - корреспондент РАН  
руководитель отделения репродуктологии,  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и  
гинекологии»

Краснопольская Ксения Владиславовна

Подпись д. м. н., профессора, член - корреспондента РАН Краснополяской Ксении Владиславовны заверяю

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

кандидат медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«30 08 2021»