

## ОТЗЫВ

**официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича на диссертационную работу Романова Андрея Юрьевича на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем применения новой методики контролируемой механической микровибрации при культивировании эмбрионов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Романова Андрея Юрьевича посвящена актуальной теме – повышению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток в зависимости от клинико-лабораторных и эмбриологических факторов с использованием новой системы культивирования эмбрионов.

Все программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) направлены на повышение частоты имплантации эмбриона, наступления клинической беременности, рождения здорового ребенка. Несмотря на значительные успехи, достигнутые на сегодняшний день в области ВРТ, частота наступления клинической беременности и частота живорождения в последние годы не имеют тенденции к повышению. В данной связи, поиск новых подходов к оптимизации программ ВРТ является крайне актуальным.

Очевидно, что условия развития эмбриона в программах ВРТ в значительной степени отличаются от естественных, поэтому подбору оптимальных условий культивирования эмбрионов уделяется большое внимание.

Поскольку при наступлении самопроизвольной беременности оплодотворение и преимплантационное развитие эмбриона происходит в маточной трубе, перистальтические сокращения мышечной стенки маточной трубы и биение ворсинок её слизистой оболочки оказывают значительное влияние на развивающийся эмбрион, тогда как при

культивировании эмбрионов человека в программах ВРТ эмбрион находится в статичных условиях. В связи с этим, применение механической микровибрации может приблизить условия культивирования к естественным условиям развития эмбриона *in vivo*.

Значительная доля пациенток с бесплодием представлена женщинами позднего репродуктивного возраста, страдающими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Частота наступления беременности в этих группах пациенток, как правило, не превышает 10%. Применение современных биофизических методик может быть ещё более актуальным у тех пациенток, у которых не удастся достичь беременности в стандартных программах ВРТ.

Таким образом, применение контролируемой механической микровибрации может стать новым подходом к оптимизации условий культивирования эмбрионов человека в программах ВРТ в определенных группах пациенток.

Целью диссертационного исследования Романова Андрея Юрьевича является улучшение исходов лечения бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью использования системы культивирования эмбрионов с применением контролируемой механической микровибрации. Решение поставленных задач позволяет полностью раскрыть заявленную тему.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе проведено изучение влияния использования контролируемой механической микровибрации на преимплантационное развитие эмбрионов человека в условиях *in vitro* и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что контролируемая механическая микровибрация оказывает стратифицированное влияние на развитие эмбрионов – позитивное влияние на эмбрионы отличного и хорошего качества и отрицательное – на эмбрионы низкого качества.

Также в работе проведено изучение влияния контролируемой механической микровибрации на показатели метаболического статуса эмбриона человека пятых суток развития. Было показано, что выявленные молекулы относятся к двум метаболическим путям – пути биосинтеза фосфолипидов и пути метаболизма фенилацетата.

На основании проведенного анализа разработаны критерии применения систем культивирования с использованием механической микровибрации в программах ВРТ.

### **Практическая значимость**

На основании полученных данных диссертантом были определены показания к применению контролируемой механической микровибрации при культивировании эмбрионов человека. Выделены группы пациенток, которым показано применение контролируемой механической микровибрации. Определены также клинические группы пациенток, которым применения микровибрации не показано. Это пациентки, у которых в силу соматического и гинекологического анамнеза качество ооцитов скомпрометировано в такой степени, что дополнительное внешнее воздействие может привести к снижению их качества. Внедрение в клиническую практику системы культивирования эмбрионов человека с использованием механической микровибрации позволило улучшить исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий – повысить частоту наступления беременности и живорождения, увеличить число эмбрионов, пригодных для криоконсервации, в 1,5 раза.

Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа имеет стандартную структуру, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, двух приложений, списка сокращений и списка литературы.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 41 таблицей и 6 рисунками. Диссертация выполнена на достаточном объеме выборки, внутренняя и внешняя валидность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, формулируется цель и задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость, внедрение результатов работы в практику и ее апробация, положения, выносимые на защиту, изложены четко и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных о факторах, влияющих на эффективность программ ВРТ и качество гамет и эмбрионов человека. Освещены возможности оптимизации выбора эмбриона для селективного переноса на основе анализа их морфологии и определении диагностических маркеров среды культивирования эмбрионов. Приведены данные о влиянии микровибрации на качество эмбрионов человека при культивировании *in vitro* и исходы программ ВРТ. В обзоре освещено 218 источников литературы, из которых 201 работа представлена на английском языке.

Во второй главе дана краткая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлен дизайн исследования и методы обследования пациенток (общеклинические, инструментальные и лабораторные), описаны особенности проведения программ ВРТ у

пациенток, включенных в исследование. У всех пациенток проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного и наследственного анамнеза. Проведено гинекологическое и бимануальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровней основных гормонов в плазме крови. Культивирование в условиях микровибрации осуществляли на протяжении всего срока от получения ооцитов до проведения переноса (или криоконсервации) эмбриона. Метаболомное профилирование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. В заключительном разделе описаны методы статистической обработки данных и условия их применения.

В третьей главе проведен подробный сравнительный статистический анализ данных исследуемых групп пациентов с оценкой вышеописанных характеристик. Проведен анализ клинико-анамнестических данных пациенток, включенных в исследование. Определены клинико-анамнестические факторы, влияющие на частоту наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Проанализированы особенности овариальной стимуляции, влияющие на частоту наступления беременности. Проведена оценка роли эмбриологических факторов, оказывающих влияние на эффективность программ ВРТ.

На следующем этапе работы выполнена оценка влияния контролируемой механической микровибрации на частоту оплодотворения ооцитов и развитие эмбрионов первых пяти суток культивирования. Изучено влияние контролируемой механической микровибрации на частоту наступления беременности в зависимости от клинико-анамнестических данных пациенток, в особенности у пациенток позднего

репродуктивного возраста, у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Также проведена оценка частоты наступления беременности, её течения и перинатальных исходов в зависимости от применения контролируемой механической микровибрации.

В заключительной части третьей главы диссертационной работы изучено влияние контролируемой механической микровибрации на метаболомный профиль сред культивирования эмбрионов человека пятых суток развития путем проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Определены основные метаболиты различия, изучены метаболические пути, в которых задействованы выявленные молекулы.

Четвертая глава содержит обобщение и обсуждение полученных результатов, их сравнение с результатами других авторов. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют задачам и цели исследования.

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

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Романова Андрея Юрьевича на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем применения новой методики контролируемой механической микровибрации при культивировании эмбрионов», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии – повышению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий с помощью использования системы культивирования эмбрионов с применением контролируемой механической микровибрации.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Романова Андрея Юрьевича 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 30 июля 2014 года N 723, 21 апреля 2016 года N 335, 2 августа 2016 года N 748, 29 мая 2017 года N 650, 28 августа 2017 года N 1024, 1 октября 2018 года N 1168, 20 марта 2021 года N 426, 11 сентября 2021 года N 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Директор ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта"  
Минобрнауки России  
199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д.3  
тел. +7 (812) 679-55-51  
iagmail@ott.ru

Коган Игорь Юрьевич

« 24 » ноября 2021 года

Подпись члена-корреспондента РАН, д.м.н.,  
профессора Когана И.Ю. заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта"  
Минобрнауки России,  
к.м.н.



Капустин Роман Викторович

«    » \_\_\_\_\_ 2021 года