

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Елены Борисовны 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**

Основной целью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является наступления беременности и рождение здорового ребенка. Сегодня в сфере ВРТ были достигнуты значительные успехи. Разработаны новые препараты и оптимизированы протоколы проведения овариальной стимуляции. Достаточно много исследований посвящено материнским факторам, влияющим на исходы программ ВРТ, в то время как эмбриональные факторы изучены значительно меньше и, в основном, это касается преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Однако логично предположить, что поскольку условия развития эмбриона в эмбриологической лаборатории отличаются от условий, в которых эмбрион развивается в организме женщины, необходимо больше внимание уделять подбору условий культивирования эмбрионов в программах ВРТ. К этому подводит и тот факт, что не смотря на многочисленные попытки влиять на материнские факторы неудач и потерь беременности после ВРТ(хронический эндометрит, тромбофилии), частота наступления беременности и частота живорождения в последние годы стабилизировались на определенном уровне и не имеют существенной тенденции к росту, особенно у пациенток позднего

репродуктивного возраста, пациенток с ожирением, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Поэтому оптимизация подходов к проведению программ ВРТ через влияние на эмбриональные факторы является крайне актуальной задачей.

Известно, что при наступлении самопроизвольной беременности развитие эмбриона происходит в маточной трубе. В это время эмбрион находится в постоянном динамическом взаимодействии со своим микроокружением под действием вибрации за счет перистальтических сокращений мышечной стенки маточной трубы и биения ворсинок слизистой оболочки. При культивировании в лаборатории ВРТ эмбрион, напротив, находится в абсолютно статичных условиях, и применение контролируемой механической микровибрации (КММВ) может способствовать приближению условий культивирования эмбрионов человека к естественным. Первые положительные результаты исследований в этом направлении уже имеются, однако необходима их детализация. Кроме того, требуют изучения механизмы влияния КММВ на эмбрионы, возможности дифференцированного подхода к ее использованию. Этим вопросам и посвящена рецензируемая работа.

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. Цель достигается решением адекватно сформулированных 5 задач в про- и ретроспективном исследовании на достаточном количестве материала (исследованы 923 пары пациентов) с применением самых современных исследовательских методов и великолепной статистической обработкой.

### **Научная новизна**

Работа имеет безусловную научную новизну. В ней изучено влияние КММВ на преимплантационное развитие эмбрионов человека *in vitro*, а также- на эффективность ВРТ в различных группах пациенток. Показано, что КММВ оказывает положительное влияние на эмбрионы отличного и хорошего качества и отрицательное – на эмбрионы низкого качества.

Изучено влияние КММВ на показатели метаболического статуса эмбриона человека. Определены основные метаболиты, уровни которых изменяются под действием механической микровибрации. Изучены метаболические пути, в которых задействованы выявленные метаболиты. Разработаны критерии применения систем культивирования с использованием механической микровибрации.

### **Практическая значимость**

Результаты диссертационной работы имеют прямой выход в практику. Внедрение системы культивирования эмбрионов человека с использованием КММВ позволяет улучшить исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в общей группе пациенток. Предложен дифференцированный подход, определены показания и ограничения к применению этой методики при культивировании эмбрионов человека в программах ВРТ.

Основные положения и выводы диссертационной работы вытекают из результатов проведенных исследований, которые 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 для публикации материалов кандидатских диссертаций.

## 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, поэтому валидность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

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

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных о факторах, влияющих на качество эмбрионов человека и эффективность программ ВРТ. Освещены современные аспекты оптимизации выбора эмбриона для селективного переноса в полость матки на основе анализа их морфологии и определении 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 17 отечественных публикаций и 201 зарубежная работа.

Во второй главе дана 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. Проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного и наследственного анамнеза. Выполнены гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гормональное обследование. Метаболомное профилирование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. В заключительном разделе второй главы приведены методы статистической обработки данных, которые были использованы в диссертационной работе.

В третьей главе проведен подробный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных пациенток, включенных в исследование. Выявлены клинико-анамнестические факторы, влияющие на наступление беременности в программах ВРТ. Проанализированы особенности овариальной стимуляции, проведена оценка роли эмбриологических факторов, оказывающих влияние на эффективность программ ВРТ.

На следующем этапе исследования проведена оценка влияния контролируемой механической микровибрации на частоту оплодотворения ооцитов и преимплантационное развитие эмбрионов первых пяти суток культивирования. Изучено влияние контролируемой механической микровибрации на частоту наступления беременности в зависимости от клинико-анамнестических данных пациенток, а именно, у пациенток позднего репродуктивного возраста, у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Затем проведена оценка частоты наступления беременности, её течения и исходов в зависимости от применения КММВ при культивировании эмбрионов.

В заключительной части главы изучено влияние КММВ 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 они задействованы.

Четвертая глава содержит обобщение и обсуждение полученных результатов, их сравнение с литературными данными. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и задачам 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-повышение эффективности программ ВРТ.

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.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный врач РФ, профессор кафедры  
АГи П ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА  
России, научный консультант отделения  
вспомогательных репродуктивных  
технологий ГБУЗ МО «Московский  
областной перинатальный центр»  
143900, Московская область,  
г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12.  
Тел. 8 (498) 520-10-95  
e-mail: doctor\_rudakova@mail.ru

Рудакова Елена Борисовна

«25» ноября 2021 года



Подпись доктора медицинских наук, профессора,  
заслуженного врача РФ Рудаковой Елены Борисовны заверяю:

Заместитель главного врача  
по кадрам ГБУЗ МО «Московский  
областной перинатальный центр»

Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»  
(ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»)  
143900, Московская область, г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12  
Телефон: 8 (495) 529-50-13; E-mail: morc02@mail.ru