

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
(ГБУЗ МО МОНИИАТ)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А
тел.: (495) 624-50-12

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской
Федерации
Петрухин Василий Алексеевич



«16» декабря 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день проблема бесплодия является чрезвычайно актуальной и имеет большую значимость во всех развитых странах мира. Наиболее эффективным способом преодоления проблемы бесплодия у супружеских пар является проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на это, частота наступления беременности в расчете на 1 цикл составляет 30–40% и не имеет тенденции к увеличению.

Нарушение эмбриогенеза является одним из наиболее значимых факторов, обуславливающих неудачи программ ВРТ. Особого внимания заслуживают повторные неудачные попытки ЭКО. В последние годы все больше исследований посвящены изучению механизмов гаметогенеза и

последующего эмбриогенеза, предлагаются различные неинвазивные маркеры качества данных процессов для прогнозирования эффективности программ ВРТ.

Спорным вопросом современной репродуктологии является возможность оценки качества оогенеза, сперматогенеза и эмбриогенеза с помощью единственного маркера, поскольку несомненным является то, что сложный процесс стадийного созревания гамет, способных к формированию качественного эмбриона, регулируется целым комплексом механизмов.

Клетки и ткани, отвечающие за выполнение репродуктивных функций, уникальны в том, что они непрерывно подвергаются существенной реорганизации как на транскриптомном, так и протеомном уровнях во время гаметогенеза и эмбриогенеза. Принято считать, что существенную роль в регуляции данных процессов играют малые некодирующие РНК (мнкРНК), в связи с чем они были предложены в качестве возможных биомаркеров мужского и женского бесплодия. В многочисленных исследованиях было выявлено, что мнкРНК дифференцированно экспрессировались между группами с высоким и низким качеством ооцитов, а также в зависимости от возраста пациенток, в связи с чем исследователи пришли к выводу, что мнкРНК играют важную роль в фолликулогенезе. В последующих исследованиях было определено, что определенный профиль экспрессии мнкРНК в фолликулярной жидкости определял дальнейшее формирование и созревание бластоцисты, а также ее морфологическую характеристику. Также были выявлены специфические мнкРНК, связанные с различными нарушениями сперматогенеза. Известно, что от качественного и количественного состава мнкРНК в семенной плазме зависит правильное созревание сперматозоидов, ранний эмбриогенез и дальнейшее развитие беременности. Кроме того, был отмечен динамический дифференциальный уровень экспрессии мнкРНК во время преимплантационного эмбриогенеза на различных этапах развития. Это

позволило предположить важнейшую роль данных молекул в преимплантационном развитии эмбриона.

В связи с этим, исследование, выполненное Шаминой М.А., которое посвящено изучению влияния молекулярно-биологического профиля фолликулярной жидкости, семенной плазмы и культуральной среды эмбриона на качество гаметогенеза, эмбриогенеза и, соответственно, репродуктивные исходы является актуальным, новым и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы Шаминой М.А. заключается в разработке нового метода прогнозирования исходов программ ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО. Данный прогностический метод основан на впервые полученных в работе данных об уровнях экспрессии ключевых малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме и совпадающих с профилем мнкРНК в культуральной среде эмбриона.

В результате проведенного исследования определены мнкРНК, профиль экспрессии которых позволяет прогнозировать качество оогенеза в исследуемой группе пациенток. Выявлены специфические изменения уровня экспрессии мнкРНК в семенной плазме у пациентов с различными параметрами сперматогенеза и, как следствие, оплодотворяющей способностью сперматозоидов.

Впервые определена статистически значимая корреляция между уровнем экспрессии мнкРНК, ассоциирующихся с качеством гамет, с уровнем экспрессии мнкРНК *hsa-let-7a-5p* и *hsa_piR_020497*, определяющих имплантационный потенциал бластоцисты, и связанных с наступлением и ненаступлением беременности в программе ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

К практическому применению предложен алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом профиля экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме и культуральной среде бластоцисты. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Шаминой Марии Александровны выполнена на достаточном научно-методическом уровне и клиническом материале (108 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия в программе ВРТ с использованием современных методов лечения, среди которых были выбраны 52 супружеские пары для исследования молекулярно-биологического профиля) в соответствии с поставленными задачами. Полученные данные не вызывают сомнений, поскольку достоверность их статистически подтверждена. Для оценки значимости различий непрерывных данных производилось сравнение медианы распределения признака с определением U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для качественных данных определяли частоту выявления признака. Для расчета вероятности наступления беременности производилось построение модели на основе метода логистической регрессии с учетом относительного вклада предикторов с использованием метода χ^2 . Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты диссертационной работы иллюстрированы 20 рисунками и 23 таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Шаминой Марии Александровны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

По результатам проведенного исследования сформулированы новые подходы к обследованию и ведению пациенток с бесплодием, позволяющие персонифицировать подготовку и проведение программы ВРТ. С помощью продуманного дизайна исследования, использования жестких критериев отбора пациенток, а также благодаря современным высокотехнологичным методам было убедительно доказано основное положение данной работы, в которой выявлено, что экспрессия ключевых малых некодирующих РНК оказывает влияние на процессы гаметогенеза и эмбриогенеза. К практическому применению предложен алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом профиля экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме и культуральной среде получаемой бластоцисты, позволяющий достоверно спрогнозировать высокий имплантационный потенциал у получаемой бластоцисты и, соответственно, вероятность наступления беременности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Результаты данного исследования легли в основу разработок практических рекомендаций, внедренных в отделении вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б. В. Леонова (заведующий – д. м. н., профессор Калинина Е. А.), что подтверждено имеющимся Актом о внедрении. Значимым фактором повышения эффективности лечения бесплодия с использованием ВРТ явился профиль экспрессии малых некодирующих РНК в фолликулярной жидкости, семенной плазме и культуральной среде эмбриона, определяющие

оптимальный режим подготовки и проведения программы ВРТ. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии. Основные результаты исследования, проведенного Шаминой М.А. имеют значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ и влиять на их эффективность.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 работы, 2 из которых в научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 2 статьи в зарубежной печати (SCOPUS).

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – оптимизация тактики ведения и лечения бесплодных пар с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе методом вспомогательных репродуктивных технологий с учетом полученных данных.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Шаминой Марии Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 29.05.2017 №650, 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Шаминой Марии Александровны на тему «Оптимизация лечения бесплодия у пациентов с повторным отсутствием имплантации эмбриона на основании оценки профиля экспрессии малых некодирующих РНК» обсужден на совещании врачей и научных сотрудников ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области
«16» декабря 2022 года (протокол № 38).

Руководитель отделения репродуктологии


ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
101000, г. Москва,
ул. Покровка, д. 22А
guzmoniiag@gmail.com

Краснопольская Ксения Владиславовна

Подпись член-корреспондента РАН, д. м. н., профессора Краснопольской Ксении Владиславовны «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук



 — Никольская Ирина Георгиевна

«16» декабря 2022 г.