

ОТЗЫВ

Официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу Ярыгиной Светланы Анатольевны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем модификации эмбриологического этапа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны посвящена актуальной теме - повышению эффективности лечения бесплодия в программе экстракорпорального оплодотворения у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Повторная неудача имплантации (ПНИ) является крайне неприятным состоянием как для пациентов, так и для врачей, а ее лечение представляет собой одну из самых сложных проблем в области экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Несмотря на множество мнений по этому вопросу, не существует единого определения ПНИ, в котором используются такие переменные, как количество перенесенных эмбрионов и попыток ЭКО, качество эмбрионов или возраст матери в различных комбинациях. Было предложено несколько определений ПНИ одно из которых характеризуется отсутствием беременности после 3-х последовательных циклов ЭКО или ИКСИ либо переносом криоконсервированных эмбрионов отличного или хорошего качества у женщин в возрасте до 35 лет или 2-х у женщин в возрасте 35 лет и старше.

Возможные причины ПНИ включают два основных фактора: материнский и эмбриональный. Материнский фактор включает эндометриальные и системные факторы, такие как иммунологические,

тромбофилические, метаболические, анатомические и инфекционные, а также мультифакторные, включая эндометриоз и гидросальпингс. Эмбриональный фактор включает в себя уплотнение зоны пеллюцида, неадекватные условия культивирования, субоптимальное развитие эмбриона, генетические аномалии, неправильную технику переноса эмбриона и т.д.

Очевидно, что условия развития эмбрионов в программах ВРТ существенно отличаются от естественных, поэтому большое внимание уделяется подбору оптимальных условий культивирования эмбрионов. В естественных условиях эмбрионы подвергаются воздействию большого количества цитокинов и факторов роста, которые оптимизируют развитие как плода, так и плаценты, однако эти факторы не присутствуют в стандартных средах для ЭКО. Гранулоцитарно – макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), также известный как колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), представляет собой многофункциональный цитокин, синтезируемый в эпителиальных клетках женского репродуктивного тракта. GM-CSF играет важную роль в развитии эмбриона, в ранее проведенных исследованиях было показано, что его добавление в культуральную среду снижает апоптоз, ускоряет развитие эмбриона, повышает скорость бластуляции и улучшает качество эмбриона. Однако, исследований с добавлением данного цитокина в среды культивирования ограничены, данные об исходах программ ЭКО с использованием сред у пациенток с ПНИ в анамнезе, недостаточны.

Таким образом, использование питательной среды с добавлением GM-CSF может стать новым подходом к оптимизации условий культивирования эмбрионов человека в программах ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Целью диссертационного исследования Ярыгиной Светланы Анатольевны является оптимизация ведения пациенток с повторными

неудачами имплантации в циклах ВРТ при селективном переносе эмбриона в полость матки с использованием сред, содержащих в своем составе гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор. Решение поставленных задач позволяет полностью раскрыть заявленную тему.

Научная новизна

В диссертационной работе проведено изучение влияния использования культуральной среды с добавлением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) у пациенток с повторными неудачными имплантациями на преимплантационное развитие эмбрионов человека в условиях *in vitro* и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что культивирование эмбрионов в среде, содержащей в своем составе GM-CSF, не оказывает существенного положительного влияния на морфологическое качество эмбрионов, однако отмечена тенденция к увеличению частоты наступления клинической беременности в циклах переноса нативного эмбриона и снижение частоты неразвивающихся беременностей.

В результате проведенного исследования автором сделан вывод, что профилирование метаболитов на 3-и и 5-е сутки культивирования позволяет дифференцировать эмбрионы с различными исходами имплантации независимо от используемых сред культивирования. Выявленные в результате профилирования изменения регуляции путей превращения ряда аминокислот и жирных кислот могут лежать в основе снижения способности эмбрионов к имплантации.

В исследовании также изучалось потребление глюкозы в питательных средах эмбрионами 3 и 5 суток культивирования, что является новым дополнительным неинвазивным методом оценки качества эмбрионов для повышения эффективности программ ЭКО.

Практическая значимость работы

В результате исследования показана целесообразность использования сред с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) у пациенток с повторными неудачами имплантации. На основании полученных данных разработан алгоритм проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий с учетом оценки качества эмбрионов и их способности к успешной имплантации.

Основные положения и выводы исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых ВАК научных изданиях.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена в традиционной форме, изложена на 133 страницах печатного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трех глав, посвященных описанию материалов и методов исследования, результатам собственных исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы исследования. Тщательный анализ 181 литературного источника позволил автору логично обосновать цель и задачи исследования.

В первой главе отражены современные данные отечественных и зарубежных литературных источников, о факторах, влияющих на

эффективность программ ВРТ, а также о возможных причинах и тактике ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе. Приведены данные о роли GM-CSF в репродуктивной медицине. Кроме того, представлены данные об оценке качества эмбриона в рутинной клинической практике и разработке разных неинвазивных методов тестирования культуральной среды развивающегося эмбриона с целью получения информации о его жизнеспособности.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором описаны критерии включения пациенток в исследование, дизайн исследования, план и объем обследования, представлена подробная информация по используемым в работе лабораторным методам исследования, схеме стимуляции суперовуляции, а также подготовке и проведение метаболомного профилирования с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Описаны методы статистической обработки данных и условия их применения.

В третьей главе описана клиничко-анамнестическая характеристика включённых в исследование пациенток, представленные результаты проанализированы современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

На следующем этапе работы проведено сравнение параметров раннего эмбрионального развития при культивировании в двух средах: классической и с применением гранулоцитарно–макрофагального колониестимулирующего фактора. Оценена частота наступления беременности (ЧНБ) и исходы программ ВРТ в сравниваемых группах с учетом клиничко-лабораторных данных.

В заключительной части третьей главы производили метаболомный анализ сред культивирования 3-х и 5-х суток развития эмбрионов «отличного» морфологического класса, согласно «модифицированной» классификации Gardner D. (ESHRE, 2011), в среде, содержащей и не

содержащей GM-CSF. В результате получены списки потенциальных метаболитов с различным уровнем представленности в группах с имплантацией и ее отсутствием, а также метаболические пути участниками которых могут быть выявленные метаболиты.

В четвертой главе представлены данные этого исследования, подробно проанализированные и сопоставленные с результатами других исследований в этой области, объективно отражающие весь спектр проведенных исследований, и подведены итоги.

Список литературы содержит достаточное количество литературных источников, из них 12 отечественных и 16ф9 зарубежных. Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем модификации эмбриологического этапа», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые решения актуальной задачи – оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с повторными неудачами имплантации в циклах ВРТ при использовании сред, содержащих в своем составе гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор на основании изучения изменения профиля метаболитов и потребления глюкозы в культуральной среде.

По объему проведенного исследования, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов

диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30 июля 2014 № 723, 21 апреля 2016 г. № 335, от 2 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 1 октября 2018 г. № 1168, 20 марта 2021г. № 426, 11 сентября 2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

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

101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22-а.

тел.: +7 (495) 625-63-17

e-mail: guzmoniiag@gmail.com

«___» _____ 2022г.

Краснопольская
Ксения Владиславовна

**Подпись члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора
Краснопольской К.В. заверяю:**

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

доктор медицинских наук

«04» 04 _____ 2022г.



Никольская
Ирина Георгиевна