

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО "Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова"

Минздрава России

д.б.н., профессор РАН

Ребриков Д.В.



2022 г.

## ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической ценности  
диссертационной работы 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 темы исследования

Диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны посвящена актуальной проблеме – оптимизации тактики ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в циклах ВРТ.

Несмотря на значительные успехи в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), бесплодие по-прежнему остается серьезной проблемой не только для бесплодных семей, но и для гинекологов и эмбриологов.

Условия, в которых эмбрионы находятся в эмбриологической лаборатории, потенциально отличаются от условий в женском репродуктивном тракте, где содержится множество цитокинов и факторов роста. Дефицит и нарушение секреции различных цитокинов может приводить к снижению жизнеспособности эмбриона, патологии плаценты и, как следствие, к неблагоприятным исходам беременности: неудачам имплантации и ранним доклиническим потерям беременности. GM-CSF – один из цитокинов, играющий важную роль в обеспечении репродуктивной функции, способствующий нормальному развитию эмбриона, росту и дифференцировке трофобласта и внутриклеточной массы, участвующий в регуляции процесса имплантации и иммунного ответа материнского организма. В женском репродуктивном тракте синтез GM-CSF наиболее активен в период, совпадающий с зачатием и имплантацией эмбриона. Добавление в культуральную среду рекомбинантного GM-CSF может приблизить культивирование эмбрионов человека *in vitro* к естественным условиям.

На сегодняшний день, очевидно преимущество селективного переноса одного эмбриона в полость матки в программах ВРТ, это эффективный и короткий путь, приводящий к снижению частоты многоплодной беременности и, как следствие, снижению рисков, связанных с вынашиванием многоплодной беременности и последующими родами. Морфологическая оценка, которая является общепринятым методом определения качества и потенциала эмбрионов, часто не позволяет определить, способен ли эмбрион успешно имплантироваться. Достаточно многообещающим методом является преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), однако данный метод имеет ряд ограничений: потенциальное воздействие на эмбрион при проведении процедуры биопсии, вероятность мозаицизма, высокая стоимость данной технологии.

Эти ограничения побудили исследователей искать различные неинвазивные вспомогательные методы оценки качества и жизнеспособности эмбрионов. Метаболический анализ культуральной среды может предоставить ценную информацию о развитии эмбрионов и их способности к имплантации.

Исходя из вышесказанного, актуальность темы исследования представляет большой научный интерес. Изучение новых неинвазивных маркеров прогнозирования имплантационного потенциала эмбриона является актуальным и перспективным направлением современной репродуктивной медицины.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе проведено проспективное исследование, в которое была включена 91 семейная пара, для лечения бесплодия методами ВРТ. В ходе исследования проведен сравнительный анализ раннего эмбрионального развития у одних и тех же пациенток при культивировании в двух средах: классической и с применением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, получены данные о том, что частота формирования морулы и бластоцисты практически не различалась в группах сравнения. Однако, при проведении оценки эффективности программ ВРТ отмечено увеличение частоты наступления клинической беременности и снижение частоты неразвивающихся беременностей при культивировании эмбрионов в среде с добавлением GM-CSF.

Проведенное метаболомное профилирование указывает на то, что вне зависимости от использованных культуральных сред, имеются достоверные

отличия в их молекулярном составе, позволяющие дифференцировать группы имплантировавшихся и неимплантировавшихся эмбрионов как на 3-и, так и на 5-е сутки культивирования. Выявлено, что критерием удачной имплантации служит более высокий уровень потребления глюкозы эмбрионами вне зависимости от используемых культуральных сред.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны представлена на 133 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих изложение материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Содержание работы соответствует цели и поставленным задачам. Список использованной литературы включает 12 отечественных и 169 зарубежных авторов. Проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из диссертационной работы. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Объем исследований достаточен.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

Предложен алгоритм персонифицированного проведения программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации при использовании сред, содержащих в своем составе гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор на основании изучения изменения профиля метаболитов и потребления глюкозы в культуральной среде.

Результаты 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 (руководитель отделения – д.м.н., профессор Калинина Е.А.).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные результаты данного исследования вошли в основу рекомендаций, внедренных в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н., профессор Калинина Е.А.).

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, могут быть использованы в образовательном процессе при разработке учебных программ, методических пособий и лекций для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов. Основные результаты исследования Ярыгиной С.А., имеют большое значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, все входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны на тему «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем модификации эмбриологического этапа», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая содержит новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии, имеющая существенное значение как для науки, так и для практического здравоохранения.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Ярыгиной Светланы Анатольевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, 20.03.2021г. № 426, 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Ярыгиной Светланы Анатольевны на тему: «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем модификации эмбриологического этапа», обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России (протокол № 6 от «02» февраля 2022г.)

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



Курцер  
Марк Аркадьевич

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Курцера М.А. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент



Демина  
Ольга Михайловна

«03» 02 2022г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Тел.: +7 (495) 434-14-22, e-mail: uchsovet@rsmu.ru