

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Макаровой Натальи Петровны  
«Морфологические и молекулярно-биологические особенности  
постовуляторных ооцитов и их роль в преимплантационном развитии  
эмбрионов человека»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальностям 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология  
и 03.03.05 – Биология развития, эмбриология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Н.П. Макаровой посвящена актуальной проблеме – изучению влияния молекулярно-биологических особенностей женских половых клеток на преимплантационное развитие эмбрионов. Это особенно актуально в свете того, что ооциты обеспечивают значительный вклад в успешное развитие эмбриона (70-80 %) по сравнению с мужскими половыми клетками. При этом роль наблюдаемых экстрацитоплазматических и цитоплазматических аномалий в постовулярных ооцитах на ранний эмбриогенез остается не до конца изученной.

Диссертационная работа осуществлена на обширном клиническом материале (численность выборки составляет 6134 образцов ооцит-кумулюсных комплекса, полученных в ходе 894 циклов ЭКО в ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России) с привлечением комплекса современных методов исследования – электронная микроскопия, FISH, ПЦР в режиме реального времени. Была проведена детальная морфологическая оценка эмбрионов на 3 и 5-6 сутки культивирования. Кроме того проведена преимплантационная генетическая диагностика на анеуплоидии по половым хромосомам и аутосомам 13, 18, 21 с помощью метода FISH. Также было проведено изучение молекулярно-генетических маркеров хетчинга эмбрионов с помощью ПЦР в реальном времени. Интересной частью работы является оценка числа копий митохондриальной ДНК в не оплодотворившихся ооцитах с различными морфологическими нарушениями. Сопоставление результатов, полученных в ходе реализации различных компонентов диссертационной работы, позволило получить актуальные данные, способствующие пониманию фундаментальных механизмов регуляции созревания женской половой клетки и ее функционального состояния.

### **Научная новизна работы**

В результате выполнения работы установлены закономерности влияния цитофизиологических и молекулярно-биологических особенностей женских половых клеток на преимплантационное развитие эмбрионов человека. Так, впервые изучена связь числа копий мтДНК с морфологическими изменениями в ооцитах. Показано, что выявляемая на светооптическом уровне выраженная гранулярность цитоплазмы является результатом ультраструктурных нарушений цитоплазмы ооцитов.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В работе проведен анализ связи морфологических аномалий с частотой анеуплоидий, в результате установлено, что центральная гранулярность цитоплазмы негативно влияет на оплодотворение и дробление эмбриона человека, вызывая аномальное расхождение хромосом. В случае подтверждения данной находки, выявление данного типа морфологических изменений ооцитов может являться одним из показаний для использования программ преимплантационного генетического скрининга. Кроме того, в работе применена технология полного удаления зоны пеллюцида, которая показала максимальную эффективность при низком качестве клеток трофэктодермы (класс В и ниже). В целом по результатам проведенной работы, показано, что морфологические нарушения женских половых клеток следует учитывать на всех этапах преимплантационного развития эмбриона для увеличения частоты развития беременности в программах лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения.

Автореферат отражает и позволяет оценить проведенные исследования и полученные результаты. Выводы четко сформулированы, корректны и не противоречат результатам, изложенным в автореферате. По теме диссертации опубликовано 24 работы, 12 из которых в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Материалы диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, диссертация Макаровой Н.П. соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.03.2006 г. №335, 28.08.2017 №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора биологических наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 03.03.05 – биология развития, эмбриология.

Дата 13.05.2019

Руководитель лаборатории молекулярной диагностики

НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

e-mail: nikolay.skryabin@medgenetics.ru,

тел.: +7 (3822) 51-31-46



Скрябин Н.А.

Данные об авторе:

Скрябин Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук (03.02.07 - генетика), руководитель лаборатории молекулярной диагностики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10, тел: +7 (3822) 51-37-44, сайт: [http: www.medgenetics.ru](http://www.medgenetics.ru), e-mail: nikolay.skryabin@medgenetics.ru

Подпись к.м.н. Н.А. Скрябина заверяю

Ученый секретарь

НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

канд. биол. наук



Хитринская И.Ю.