

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.09 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.09.2022 г. № 6

О присуждении Екимову Алексею Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Возможности преимплантационных генетических технологий в детекции хромосомной и генной патологии эмбрионов человека» по специальности 1.5.7. Генетика (Медицинские науки) – принята к защите 21.06.2022г. протокол № 4 диссертационным советом 21.2.058.09 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 506/нк от 24.05.2017 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Екимов Алексей Николаевич, 1976 года рождения, окончил Российский государственный медицинский университет, получил диплом по специальности «Биохимия».

В период подготовки диссертации Екимов Алексей Николаевич работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности младшего научного сотрудника, врача клинической лабораторной диагностики и врача-

лабораторного генетика лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики.

В 2020 году прошел курсы повышения квалификации и подтвердил сертификат по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В 2020 году прошел курсы повышения квалификации и подтвердил сертификат по специальности «Лабораторная генетика» на базе ООО «Международный институт сертифицированного образования и повышения квалификации».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Каретникова Наталия Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической генетики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Черных Вячеслав Борисович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией (Лаборатория генетики нарушений репродукции) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», дал положительный отзыв, в котором содержатся несущественные замечания.

Фетисова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ, дала положительный отзыв, замечаний и вопросов к работе отмечено не

было.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, в своем положительном заключении, подписанном Готовым Андреем Сергеевичем, доктором биологических наук, руководителем отдела геномной медицины ФГБНУ "НИИ АГиР им Д.О. Отта", и утвержденном Коганом Игорем Юрьевичем, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, директором ФГБНУ "НИИ АГиР им Д.О. Отта", указала, что диссертационная работа Екимова Алексея Николаевича «Возможности преимплантационных генетических технологий в детекции хромосомной и генной патологии эмбрионов человека», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, выполненная под руководством доктора медицинских наук Каретниковой Наталии Александровны, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи - оптимизацию подходов при молекулярно-генетическом и молекулярно-цитогенетическом исследовании эмбриона с целью совершенствования эффективности персонализированного подхода к снижению ранних репродуктивных потерь.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Екимова Алексея Николаевича полностью соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Екимов Алексей Николаевич – заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Автором лично проведена подготовка 35 печатных работ, из них 4 публикаций в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 20 статей в рецензируемых научных журналах из списка Scopus, было опубликовано 11 тезисов докладов в сборниках конференций, включенных в РИНЦ. Публикации посвящены различным аспектам применения преимплантационных генетических технологий, в том числе и разработке новых методов, сравнению с применяемыми, а также описанию соответствующих клинических случаев. Общий объем публикаций составил 10,06 печатных листа и содержит 84% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 87,58%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Первая беременность в России после проведения программы ЭКО и переноса эмбрионов, диагностированных с помощью сравнительной геномной гибридизации на чипах, в полость матки./ Екимов А.Н., Сорвачева М.В., Веюкова М.А., [и др.]/ Акушерство и гинекология. - 2013 - №5 -с. 107-109.
2. Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS./ Екимов А.Н., Александрова Н.В., Шубина Е.С., [и др.]/ Молекулярная биология. - 2017. - №2. - с.308-313.
3. Повышение эффективности программ ЭКО на основании определения копийности митохондриальной днк в трофэктодерме эмбрионов./ Екимов А.Н., Королькова А.И., Мишиева Н.Г., [и др.]/ Акушерство и гинекология. - 2019. - №3. - с. 98-104.
4. Генотипирование эмбрионов с помощью фрагментного STR-анализа после проведения полногеномной амплификации./ Екимов А.Н.,

Александрова Н.В., Шубина Е.С., [и др.]/ Акушерство и гинекология. - 2021. - №1. - с. 126-132.

5. Предимплантационное генетическое тестирование с применением метода гаплотипирования с помощью однонуклеотидных полиморфизмов./ Екимов А.Н., Каретникова Н.А., Шубина Е.С., [и др.]/ Акушерство и гинекология. - 2021. - №5. - с. 100-107.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв от:

Миронова Константина Олеговича, доктора медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ФБУН "Центрального НИИ Эпидемиологии" Роспотребнадзора.

Отзыв на автореферат содержит высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечаются важные методологические преимущества работы, заключающиеся в использовании широкого спектра современных молекулярно-биологических методов исследования, большой объем выборок биологического материала, значительное количество обследованных пациентов, а также использование общепринятых методов статистической обработки данных. Указано, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Черных Вячеслав Борисович – ведущий специалист в области цитогенетики и молекулярной генетики аномалий формирования пола у человека, генетики нарушений репродуктивной функции (мужского и женского бесплодия, невынашивания беременности), наследственных заболеваний, связанных с нарушением фертильности (муковисцидоз и др.), гаметогенеза (оогенез и сперматогенез) его нарушений, и доктор медицинских наук, профессор Фетисова Ирина Николаевна – ведущий специалист в области репродуктивной генетики, включая преимплантационное

генетическое тестирование, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации известно своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способно оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дало свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана методика проведения фрагментного STR-анализа с использованием различных продуктов полногеномной амплификации для генотипирования эмбрионов. Одновременно с генотипированием эмбрионов можно осуществлять преимплантационное генетическое тестирование и анеуплоидий, и моногенной патологии без необходимости повторного забора материала для исследования;
- разработан метод гаплотипирования для ПГТ-М, основанный на анализе однонуклеотидных полиморфизмов с использованием микрочипов высокого разрешения Affymetrix CytoScan 750K. Определено, что на результаты SNP-гаплотипирования оказывает влияние метод полногеномной амплификации: приоритет MDA по сравнению с WGA-PCR. Интерпретация результатов SNP-гаплотипирования не требует индивидуальной разработки для каждого случая и является универсальной;
- разработан метод измерения уровня мтДНК в эмбрионах и клетках кумулюса. При оценке уровня мтДНК было выявлено его статистически значимое повышение у анеуплоидных по сравнению с эуплоидными

эмбрионами. Была выявлена отрицательная корреляция между средним уровнем мтДНК в кумулюсных клетках и возрастом пациенток;

- установлено, что снижение морфологически нормальных форм и увеличение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов приводит к повышению частоты анеуплоидий у эмбрионов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- определены оптимальные материал и методы ПГТ в программах ВРТ;
- установлена возможность обнаружения мозаицизма и родительского происхождения анеуплоидии у эмбриона, что имеет значение при подготовке к использованию гамет донора;
- разработан оптимальный подход к тестированию моногенной патологии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- впервые в России проведен перенос эмбриона в полость матки после преимплантационного генетического тестирования методом аCGH (Agilent, США);
- впервые в России проведена оценка возможностей использования методов NGS и аCGH в качестве преимплантационного генетического скрининга;
- результаты исследования были внедрены в практическую работу Института репродуктивной генетики и Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также внедрены в практическую деятельность Российско-немецкого центра репродукции и клинической эмбриологии ООО "Поколение НЕКСТ".

Оценка достоверности результатов исследования:

- установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами проводимых исследований в области вспомогательных репродуктивных технологий, а также с результатами, представленными в независимых отечественных и

зарубежных источниках по преимплантационному генетическому тестированию;

- степень достоверности и обоснованности научных результатов определялась достаточным количеством исследованных образцов (3691 эмбрион, 448 супружеских пар, 454 ооцит-кумулюсных комплекса), современными методами исследования и верификацией полученных результатов, корректными методами статистической оценки.

Личный вклад соискателя состоит в проведении сбора и анализа информации из литературных источников по теме диссертации. Дизайн и программа исследования проводились автором лично. Методическая часть работы (проведение полногеномной амплификации, aCGH, ПЦР, баркодирование продуктов амплификации для последующего NGS) проводились автором собственноручно. Автор лично осуществлял анализ и статистическую оценку полученных данных, интерпретацию результатов aCGH, NGS, ПЦР, фрагментного анализа.

Автором лично проведена подготовка 35 печатных работ, из них 4 публикаций в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 20 статей в рецензируемых научных журналах из списка Scopus, было опубликовано 11 тезисов докладов в сборниках конференций, включенных в РИНЦ.

Диссертация Екимова Алексея Николаевича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 сентября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Екимову Алексею Николаевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН

Ткачева Ольга Николаевна

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Ларина Вера Николаевна

28.09.2022г.

