

Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Донцовой Татьяны Владимировны на тему: «Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с учётом иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, расширяющая представления о роли семенной плазмы, поступающей в репродуктивный тракт пациентки при половых контактах, в иммунорегуляции имплантации эмбриона;

предложена оригинальная научная гипотеза о механизмах реализации иммуномодулирующего потенциала семенной плазмы в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), определяемого балансом про- и противовоспалительных цитокинов и их влиянием на состояние Т – клеточного звена иммунной системы пациенток;

доказана перспективность персонафицированного назначения режима половых контактов в программе ВРТ, зависящего как от цитокинового состава семенной плазмы, так и содержания регуляторных Т клеток в периферической крови пациентки;

введены новые термины, такие как пороговый уровень IL-10 в семенной плазме и пороговый уровень содержания регуляторных Т клеток в периферической крови пациенток, позволяющие прогнозировать наступление беременности в программе ВРТ, что легло в основу разработанного алгоритма персонафицированной подготовки и проведения программы ВРТ у супружеских пар.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о влиянии семенной плазмы, поступающей в репродуктивный тракт пациентки при половых контактах, на эффективность программы ВРТ;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования эякулята и периферической крови, в том числе экспериментальная методика определения цитокинового состава, простагландина E₂, а также уровня регуляторных Т клеток в периферической крови с использованием метода проточной цитофлуориметрии и иммуноферментного анализа;

изложены доказательства эффективности назначения персонафицированного режима половых контактов в программе ВРТ, зависящего от уровня IL-10 в семенной плазме партнера и определяющего состояние иммунной системы пациенток;

раскрыты новые проблемы, связанные с поиском новых биологических маркеров, характеризующих иммуномодулирующий потенциал семенной плазмы, для прогнозирования наступления беременности у пациентов в программе ВРТ;

изучены причинно-следственные связи между эффективностью лечения бесплодия, цитокиновым профилем семенной плазмы, уровнем регуляторных Т клеток в периферической крови и режимом половых контактов;

проведена модернизация обеспечивающего получение новых результатов алгоритма подготовки и проведения программы ВРТ у супружеских пар с использованием прогностически значимых биологических маркеров, характеризующих иммуномодулирующий потенциал семенной плазмы и определяющих оптимальный режим половых контактов.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую работу отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России малоинвазивный, не дорогостоящий метод определения IL-10 в семенной плазме и Т - регуляторных клеток в крови пациенток с целью повышения эффективности лечения бесплодия;

определены перспективы практического использования предложенной методики определения уровня IL-10 в семенной плазме;

создана система практических рекомендаций для оптимизации программы ВРТ у супружеских пар с учетом режима половых контактов;

представлены методические рекомендации и алгоритм персонафицированной подготовки и проведения программы ВРТ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современным методик: путем микросферного мультиплексного анализа определяли концентрации цитокинов в образцах семенной плазмы; содержание простагландина E₂ в семенной плазме оценивали с помощью иммуноферментного анализа. Оценку цитокинового профиля и выявление Т – регуляторных клеток проводили с использованием проточной цитофлуориметрии на оборудовании фирмы «Beckton Dickinson» (США), согласно инструкции. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач. Пороговые значения цитокинов семенной плазмы и Т – регуляторных клеток установлены в ходе ROC- и CART-анализа;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными о факторах, определяющих эффективность ВРТ (De Geyster, 2018), о роли семенной плазмы в

иммунорегуляции имплантации (Robertson, 2018; Adefuye, 2016; Doncel, 2014; Sharkey, 2018; Bromfield, 2014), об эффективности введения семенной плазмы в репродуктивный тракт женщины в цикле овариальной стимуляции (Aflatoonian, 2015; Crawford, Ata, 2018), о влиянии регуляторных Т клеток на имплантацию (Zenclussen, 2015; Robertson, 2016; Anderson, 2015; Clark, 2016; Tremellen, 2017; Dekel, 2014);

идея базируется на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения супружеских пар с учетом цитокинового профиля семенной плазмы, уровня регуляторных Т клеток, а также на анализе результатов практической деятельности отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (руководитель – д.м.н., профессор Калинина Е.А.) и лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Кречетова Л.В.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В работе обобщен мировой опыт, посвященный решению данной проблемы, авторами De Geyter, G. Doncel; A. Adefuye; D. Sharkey; J. Bromfield; S. Robertson; A. Aflatoonian; D. Anderson; N. Ledee-Bataille; D. Clark; K. Tremellen; N. Dekel; Chicea; G. Crawford; M. von Wolff;

использованы сравнения полученных данных о цитокиновом статусе семенной плазмы, регуляторных Т клеток крови и их роли в наступлении беременности в программе ВРТ и данных мировой литературы по рассматриваемой тематике;

установлены совпадения полученных результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Tremellen et al, 2000, 2015; Chicea et al, 2014; Crawford et al., 2015; von Wolff et al., 2018; Robertson et al., 2016);

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (60 супружеских пар), позволяющие четко сформировать группы и


выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и программы «IBM SPSS Statistics 22.0» (СИА).

Личный вклад соискателя состоит в:

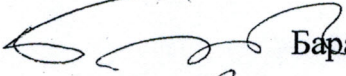
Непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, поиске и мониторинге данных литературы по теме диссертации, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клиничко-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимала участие в ведении пациентов, включенных в исследование, на всех этапах программы ВРТ. Автор лично участвовала в сборе материала, получении, анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:


доктор медицинских наук, профессор


Долгушина Н.В.

доктор медицинских наук, профессор


Баранов И.И.

доктор медицинских наук, доцент


Мишиева Н.Г.