

временными константами, определяющими способность эндометрия к имплантации. Обычно это соответствует 6-10 дню после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в секреторную фазу менструального цикла. Однако в некоторых случаях наблюдается смещение восприимчивости эндометрия к эмбриону, что ведет к отрицательным исходам программ ВРТ.

Имеющиеся на сегодняшний день способы изучения рецептивности эндометрия инвазивны и не дают возможности проведения переноса эмбриона в полость матки в данном цикле. В связи с чем, актуальным и прогностически значимым является поиск новых неинвазивных тестов, основанных на изучении молекулярных свойств эндометрия. В качестве возможных биомаркеров рецептивности эндометрия автор предлагает рассмотреть экспрессию малых некодирующих РНК (мнкРНК), в особенности микроРНК и пивиРНК, в секрете эндометрия. Установлено наличие тонкой системы регуляции имплантации между эмбрионом и эндометрием, секретирующим различные белки межклеточной адгезии, в том числе мнкРНК. Диссертант описывает, что изучение секрета эндометрия на молекулярном уровне с помощью неинвазивного метода (аспирации секрета эндометрия), может способствовать пониманию механизмов, участвующих в подготовке эндометрия к имплантации и улучшить исходы программ ВРТ.

Все вышесказанное легло в основу проведенного исследования Гохберг Я.А., которое посвящено изучению новых молекулярных маркеров, в частности экспрессии мнкРНК при аспирации секрета эндометрия, у пациенток в программах ВРТ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы Гохберг Я.А. заключается в разработке нового неинвазивного метода исследования аспирата секрета эндометрия на основании экспрессии малых некодирующих РНК. Данный метод впервые

использован в исследовании и представлен с учетом полученных результатов.

По результатам проведенной аспирации секрета эндометрия обнаружены малые некодирующие РНК в исследуемых группах пациенток, которые отражают рецептивность эндометрия в день переноса размороженного эмбриона. Описанные результаты легли в основу выводов и практических рекомендаций, которые впервые дают понимание о молекулярно-биологических свойствах микроРНК и пивиРНК в эндометрии.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. По результатам проведенного исследования предложен новый подход к ведению пациентов в программах ВРТ. Для практического применения представлен алгоритм ведения супружеских пар, обратившихся для переноса размороженного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия. На основании четко сформулированных критериев отбора пациенток в исследование, наглядно представленного дизайна работы, а также с помощью высокотехнологичных методов (глубокое секвенирование и количественная ПЦР в реальном времени полученных образцов) диссертантом разработана тест-система по оценке рецептивности эндометрия и представлены формулы, позволяющие оценить имплантационный потенциал эндометрия, учитывая профиль экспрессии малых некодирующих РНК, что позволит прогнозировать исходы переноса размороженного эмбриона в программах ВРТ. Тестирование пациенток показало высокую прогностическую ценность проведенного исследования.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование были включены 102 супружеские пары, обратившиеся в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (заведующий отделением д.м.н., профессор Е.А. Калинина), в соответствии с поставленными задачами. В диссертации подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Впервые использован метод глубокого секвенирования в сочетании с количественной ПЦР при изучении секрета эндометрия. Подробно описан метод забора биологического материала и экспрессия малых некодирующих РНК. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа с помощью таблиц Microsoft Excel и программы RStudio. В связи с распределением признаков, отличающимся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Статистический анализ проводили с помощью теста Манна–Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Для сравнения категориальных данных статистический анализ проводили с помощью критерия χ^2 . Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Модели логистической регрессии разрабатывали с использованием программы RStudio путем поэтапного включения и исключения мнкРНК-предикторов рецептивного эндометрия в соответствии с их вкладом в модель. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve), статистической значимости, уровню специфичности и чувствительности.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны выполнена на достаточном научно-методическом уровне и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 135 страницах компьютерного текста, результаты диссертационной работы иллюстрированы 19 таблицами, 9 рисунками и 1 приложением. Библиографический указатель включает 180 работ цитируемых авторов, из них 38 отечественных и 142 иностранных источников.

Введение работы убедительно представлено актуальностью темы исследования, цель и задачи раскрыты полностью, обоснованы научная новизна, а также практическая значимость, описана методология исследования, изложены сведения об апробации и реализации полученных данных, показан личный вклад автора. Положения, выносимые на защиту логичны и структурированы, содержат все аспекты проведенного исследования.

Первая глава диссертационной работы Гохберг Я.А. посвящена литературному обзору по обозначенной теме. Автором проведено подробное описание современного состояния проблемы, в которой представлены научные труды как отечественных, так и иностранных авторов, что указывает на несомненную актуальность темы работы.

В главе второй описаны современные материалы и методы исследования, использованные диссертантом в работе. Представлены хорошо и понятно иллюстрированные дизайны исследования, отражающие суть работы, четко обозначены критерии включения и исключения. Обращает на себя внимание распределение пациенток в зависимости от методов подготовки эндометрия к криопереносу на две группы. Работа выполнена с использованием общеклинических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Впервые в современной репродуктивной медицине автором применен и развернуто изложен неинвазивный метод исследования состояния

эндометрия с помощью аспирации секрета эндометрия. Также четко описаны специальные методы исследования: высокопроизводительное глубокое секвенирование с последующим ПЦР исследованием образцов секрета эндометрия. Статистические методы обработки информативны, адаптированы и современны.

В третьей главе показаны результаты собственных исследований диссертанта, а именно подробная характеристика исследуемых групп, основанная на общеклинических, лабораторных и инструментальных данных. Получены данные о маркерах рецептивного, способного к имплантации, эндометрия, которые позволили построить прогностические модели логистической регрессии на основании экспрессии мнкРНК, а также разработать тест-систему по оценке рецептивности эндометрия в день переноса размороженного эмбриона. Результаты представляют собой новейшие разработки в области ВРТ и позволят существенно увеличить частоту наступления беременности.

Четвертая глава представлена обсуждением и основана на подробном анализе полученных результатов и их сопоставление с литературными данными.

Пятая глава характеризуется заключением и написана в классическом научном стиле, логично интерпретирует полученные данные работы, подводит итоги исследования.

Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, 6 тезисов представлены в сборниках международных и российских конгрессов.

Основные результаты исследования представлены на XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2022) в докладе «Молекулярные маркеры рецептивности эндометрия в программах ВРТ»; на XXIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023) в докладе «Новые методы диагностики рецептивности эндометрия»; в конкурсе молодых ученых XVIII Международной (XXVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2023) в докладе «Особенности экспрессии мнкРНК в маточном аспирате при изучении рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий» (занял I место); в конкурсе молодых ученых в рамках III Научно-практической конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (Санкт-Петербург, 2023) в докладе «Роль малых некодирующих РНК в диагностике рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий» (занял I место).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования внедрены и активно используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (заведующий отделением д.м.н., профессор Е.А. Калинина), в лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции (заведующий лабораторией к.б.н. А.В. Тимофеева) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии. Основные результаты исследования, проведенного Гохберг Я.А., имеют значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит прогнозировать исходы программ ВРТ и влиять на их эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны «Индивидуализация программ вспомогательных репродуктивных технологий с переносом размороженного эмбриона на основании оценки особенностей экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия» является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии, направленной на улучшение исходов программ ВРТ при переносе размороженного эмбриона на основании персонифицированного ведения супружеских пар с учетом профиля экспрессии малых некодирующих РНК в секрете эндометрия.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Гохберг Яэль Александровны полностью 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 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

