

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 Князевой Екатерины Андреевны на тему: «Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия», 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 рецептивности эндометрия и о специфических изменениях транскриптома эндометрия, а также о методах оценки рецептивности эндометрия;

предложена оригинальная научная гипотеза о молекулярно-генетических механизмах регуляции рецептивности эндометрия в зависимости от профиля экспрессии ключевых генов эндометрия у пациенток с бесплодием;

доказана перспективность использования новых идей в науке и, в частности, в оценке рецептивности эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками ЭКО в анамнезе с помощью разработанной формулы, учитывающей уровень экспрессии ключевых генов эндометрия;

введены новые термины, такие как оценка профиля метилирования промоторов генов *HOXA10* и *HOXA11* в эндометрии и оценка рецептивности эндометрия по профилю экспрессии ключевых генов

эндометрия, позволяющие прогнозировать наступление беременности в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что легло в основу разработанного алгоритма персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о влиянии рецептивности эндометрия на эффективность программы ВРТ;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов исследования образцов эндометрия, полученных при аспирационной пайпель-биопсии эндометрия, с применением полногеномного транскриптомного анализа, бисульфитной конверсии и секвенирования следующего поколения, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени;

изложены доказательства прогностической способности уровня экспрессии ключевых генов эндометрия в качестве предикторов наступления беременности в программах ВРТ;

раскрыты и выявлены новые проблемы, связанные с поиском новых малоинвазивных маркеров рецептивности эндометрия, его потенциала к имплантации для прогнозирования наступления беременности у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в программе ВРТ;

изучены причинно-следственные связи между эффективностью лечения бесплодия методом ВРТ, клинико-анамнестическими данными пациенток и профилем экспрессии ключевых генов эндометрия;

проведена модернизация обеспечивающего получение новых результатов алгоритма персонифицированной подготовки и проведения

программы ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия.

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, недорогостоящий способ оценки рецептивности эндометрия с целью повышения эффективности лечения бесплодия в программе ВРТ;

определены пределы и перспективы практического использования предложенной методики определения профиля экспрессии ключевых генов эндометрия в секреторную фазу менструального цикла;

создана система практических рекомендаций для оптимизации программы ВРТ у пациенток с учетом профиля экспрессии ключевых генов эндометрия;

представлены методические рекомендации и алгоритм персонифицированной подготовки и проведения программы ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современным методик. Было проведено выделение молекул ДНК и РНК из всех образцов эндометрия. Для определения уровня метилирования промоторов генов была проведена бисульфитная конверсия и секвенирование следующего поколения. Полногеномный транскриптомный анализ был осуществлен с помощью микрочипов

GeneChip Human Gene 2.0 ST Array (Thermo Fisher Scientific) по протоколу производителя. Для оценки уровня экспрессии генов была проведена полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными о факторах, определяющих эффективность программы ВРТ (De Geyter С., 2018, Vaughn S. J., Lathi R. В., 2019), о влиянии транскриптома эндометрия на рецептивность и восприимчивость эндометрия (Enciso M. et al., 2018, Kibanov M. V. et al., 2019, Kliman H. J., 2019), о роли генов *HOXA10* и *HOXA11* в реализации репродуктивного потенциала у женщин (Du H., Taylor H. S., 2016), о влиянии эпигаллокатехин-3-галлата на активность генов в ткани эндометрия в период «окна имплантации» (Kiselev V. I., Pal'tsev M. A., 2016);

идея базируется на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения супружеских пар в программах ВРТ с учетом профиля экспрессии ряда ключевых генов эндометрия в период «окна имплантации», 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 молекулярно-генетических методов (заведующий – к. м. н. Донников А. Е.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. В работе обобщен мировой опыт, посвященный решению данной проблемы, авторами De Geyter С., Díaz-Gimeno P., Esteban F. J., Fernández-Sánchez M., Gómez E., Kim J., Kliman H. j., McSweet J. С., Oehninger S., Pellicer A., Ruiz-Alonso M;

использованы сравнения полученных авторских данных о влиянии экспрессии генов эндометрия на рецептивность эндометрия, а также на

исходы программ ВРТ и данных мировой литературы по рассматриваемой тематике;

установлены качественные совпадения полученных автором результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Altmäe S. et al., 2017, Enciso M. et al., 2018, Evans, J. et al., 2016, Liu H. et al., 2019, Rabaglino M. B., Kadarmideen H. N., 2020, Ruiz-Alonso M., 2013, Vaughn S. J., Lathi R. B., 2019);

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (78 пациенток), позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Microsoft Excel», пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 23 (IBM, США). Тщательный анализ полученных данных, проведенный с использованием современных методов статистической обработки, позволяет судить о высокой достоверности полученных результатов.

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, разработке дизайна исследования, 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 собирала материал, а также принимала непосредственное участие в 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:

Председатель комиссии:

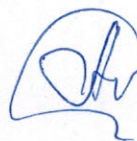
доктор медицинских наук, доцент



Мишиева Н. Г.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Гус А. И.

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Уварова Е. В.