

Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, 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 Мирошкиной Марии Игоревны на тему «Оптимизация сроков переноса эмбрионов в программах ВРТ на основании молекулярно-генетических маркеров эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, которая позволяет расширить понимание роли изменений в транскриптом эндометрия в период «окна имплантации», а также методов оценки рецептивности эндометрия;

предложена оригинальная научная гипотеза о выделении дополнительных молекулярно-генетических стадий развития имплантационного 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 модели, учитывающей уровень экспрессии ключевых генов эндометрия;

введены новые термины, отражающие название молекулярно-генетических стадий развития эндометрия: раннерецептивный, рецептивный и позднерецептивный и исследование рецептивности эндометрия с помощью интегральной оценки экспрессии ключевых генов эндометрия, позволяющие прогнозировать наступление беременности в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что легло в основу разработанного алгоритма персонафицированной подготовки и проведения программы

переноса размороженных эмбрионов 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 переноса размороженных эмбрионов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов исследования образцов эндометрия, полученных при аспирационной пайпель-биопсии эндометрия, с применением гистологического исследования, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени;

изложены доказательства прогностической значимости молекулярно-генетических маркеров эндометрия в качестве предикторов наступления беременности в криопротоколах;

раскрыты и выявлены новые проблемы, связанные с поиском эффективных биомаркеров рецептивности эндометрия, его роли в имплантации для прогнозирования исходов лечения в программе ВРТ у пациенток с бесплодием и повторными неудачными попытками ЭКО;

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 криопереноса у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и повторными неудачными имплантациями в программах ВРТ с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую работу отделения сохранения и восстановления репродуктивной ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России малоинвазивная, недорогостоящая технология оценки рецептивности эндометрия с целью повышения эффективности лечения бесплодия в программе криоперноса;

определены пределы и перспективы практического использования предложенной модели определения экспрессии мРНК ключевых генов эндометрия в предполагаемый период «окна имплантации» в естественном цикле и на фоне циклической гормональной терапии;

создана система практических рекомендаций для оптимизации программы криоперноса 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 современных методик. Было проведено выделение молекул РНК из всех образцов эндометрия. 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 ЭКО и программы криоперноса (De Geyter С., 2018, Roque M. et al., 2019), о влиянии транскриптома эндометрия на

рецептивность и восприимчивость эндометрия (Altmäe S. et al., 2017, Evans G.E. et al., 2018, Enciso M. et al., 2018), о роли стратегии персонального переноса эмбрионов у женщин с повторными неудачными имплантациями (Hashimoto T. et al., 2017, Sebastian-Leon P. et al., 2018, Tan J. et al., 2018.);

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 сохранения и восстановления репродуктивной функции (руководитель – к. м. н., Абубакиров А. Н.) и на базе института репродуктивной генетики (заведующий – д. б. н., Трофимов Д. Ю.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. В работе обобщен мировой опыт, посвященный решению данной проблемы, авторами De Geyter C., Díaz-Gimeno P., Evans G.E., Gómez E., Mahajan N., Simon C., Ruiz-Alonso M.;

использованы сравнения полученных авторских данных об изменении экспрессии мРНК генов в эндометрии в период «окна имплантации», а также на исходы программ ВРТ и данных мировой литературы по рассматриваемой тематике (Enciso M. et al., 2018, Evans, J. et al., 2016, Liu H. et al., Ruiz-Alonso M., 2013);

установлены качественные совпадения полученных автором результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Altmäe S. 2012, Ruiz-Alonso M., 2013, , Evans, J. et al., 2016, Díaz-Gimeno P. et al., 2017 Enciso M. et al., 2018.);

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (140 пациенток), позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Microsoft Excel», пакета

статистической программы SPSS Statistics 22 (IBM, США). Анализ полученных данных, проведенный с помощью современных методов статистической обработки, позволяет сделать вывод о высокой достоверности полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в:

включённом участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, поиске и систематизации литературных данных 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 клиничко-анамнестических данных. Автор принимала участие в ведении пациентов на всех этапах программы ВРТ. Автор лично собирала материал для исследования, а также принимала непосредственное участие в анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором лично подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор

Долгушина Н.В.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, доцент

Мишиева Н. Г.

доктор медицинских наук, профессор

Чернуха Г.Е.