

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 Савостиной Гузель Венеровны на тему «Оптимизация вспомогательных репродуктивных технологий на основании селективного переноса зуплоидного эмбриона с учетом профиля экспрессии малых некодирующих рибонуклеиновых кислот в культуральной среде эмбрионов», 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 концепция, основанная на оценке плоидности и имплантационного потенциала эмбрионов с помощью неинвазивного метода исследования – анализа профиля малых некодирующих РНК (мнкРНК) в культуральной среде эмбрионов с целью улучшения исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ);

предложена оригинальная научная гипотеза о возможности о использования мнкРНК в качестве потенциальных маркеров качества бластоцисты;

доказана перспективность использования в практике молекулярно-биологического анализа профиля экспрессии мнкРНК, ассоциированных с плоидностью и имплантационным потенциалом бластоцист, как диагностически значимого, экономически доступного, быстрого и неинвазивного метода;

введены в клиническую практику новые понятия, описывающие механизмы регуляции мнкРНК процессов клеточного деления.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, указывающие на более значимые нарушения расхождения хромосом у женщин старшего репродуктивного возраста;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс существующих базовых методов исследования: оценка клинических, лабораторных, инструментальных методов, изучение анамнеза бесплодных пар; преимплантационное гентическое тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования, молекулярно-биологические методы анализа культуральных сред эмбрионов, в том числе глубокое секвенирование и полимеразная цепная реакция, а также статистический анализ полученных данных;

изложены положения и доказательства, свидетельствующие о взаимосвязи между профилем экспрессии ключевых мнкРНК в культуральных средах и хромосомным статусом эмбрионов;

раскрыты и выявлены новые проблемы, связанные с поиском идеального маркера имплантационного потенциала бластоцисты на молекулярно-биологическом уровне в программах ВРТ;

изучены связи между изменением профиля экспрессии мнкНК в культуральной среде эмбрионов с вероятностью наступления беременности;

проведена модернизация алгоритмов отбора наиболее перспективного эмбриона для переноса на основании интегральной оценки результатов ПГТ-А и профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбрионов.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практику модернизированные технологии и алгоритмы ведения супружеских пар, тест-система для для

анализа профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбрионов. Данные разработки применяются в клинической практике Научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

определены пределы и перспективы практического использования анализа экспрессии мнкРНК в в культуральной среде эмбрионов с целью повышения эффективности проводимых циклов ВРТ, частоты наступления беременности и живорождения;

создана система практических рекомендаций, алгоритм ведения бесплодных пар, тест-система по оценке профиля экспрессии мнкРНК для оптимизации селективного переноса эмбриона;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию программ ЭКО/ICSI с ПГТ-А, которые могут применяться врачами-акушерами-гинекологами центров репродукции и планирования семьи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методов. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации (Lin X., et al. 2022, Fu X., 2020, Gao L. et al., 2023);

идея базируется на обобщении передового опыта по изучению влияния мнкРНК на исходы программ ВРТ, а также на анализе результатов практической деятельности отделения научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф.Паулсена (заведующий отделением – д.м.н., профессор Назаренко Т.А.) и

лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции (руководитель лаборатории – к.б.н. Тимофеева А.В.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

использованы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее и описанных в мировой научной литературе по рассматриваемой тематике (Cimadomo D. et al., 2023, R.Mazzilli et al., 2017, Xu R. et al, 2021);

установлены качественные и количественные совпадения полученных автором результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Mehmet R.A. et al., 2022, Greco E. et al., 2021), а также оригинальные отличия от существующих аналогов;

использованы современные методики сбора и анализа медицинской документации, сбора, хранения, анализа и обработки биологического материала. Статистическая обработка данных выполнена с использованием скриптов, написанных на языке R, и программы RStudio. Статистический анализ количественных признаков проводили с помощью теста Манна-Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Модели логистической регрессии разрабатывали с использованием программы RStudio путем поэтапного включения и исключения мнкРНК-предикторов качества эмбриона 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.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: определении темы диссертационной работы, постановке целей и задач, разработке дизайна настоящего исследования, в систематизации литературных данных по теме работы. Автор лично

проводил сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных, осуществлял ведение и сопровождение пациентов на всех этапах лечения бесплодия методами ВРТ. Проводил забор культуральных сред эмбрионов для последующей обработки материала и интерпретации экспериментальных молекулярно-биологических данных анализа профиля экспрессии мнкРНК методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), в том числе с применением статистической обработки данных. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения, произведена апробация результатов. Автором лично подготовлены публикации в научных журналах и изданиях по теме исследования.