

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 Ярыгиной Светланы Анатольевны на тему: «Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий путем модификации эмбриологического этапа», 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, направленная на расширение понимания роли гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в эмбриогенезе, а также имплантации эмбриона;

предложена оригинальная научная гипотеза о механизмах регуляции имплантации эмбриона в программах ВРТ в зависимости от вида культуральной среды (классической или с добавлением ГМ-КСФ).

доказана перспективность использования культуральной среды с добавлением ГМ-КСФ в практике лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе с целью повышения частоты наступления беременности и живорождения.

введены новые понятия оценки имплантационного потенциала эмбриона по профилю метаболитов и уровню потребления глюкозы, 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 повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о положительном влиянии добавления ГМ-КСФ на эффективность программ ВРТ, а также на метаболический статус эмбриона путем стимуляции биосинтеза и метаболизма липидов и жирных кислот;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов исследования образцов отработанных культуральных сред, для проведения метаболомного профилирования, включающий экстракцию метаболитов, высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, дискриминантного анализа полученных данных методом частичных наименьших квадратов;

изложены доказательства прогностической способности уровня глюкозы в культуральной среде, а также выявленных изменений метаболического профиля, в качестве предикторов имплантационной способности эмбриона;

раскрыты и выявлены новые проблемы, связанные с поиском новых неинвазивных маркеров качества эмбриона и способности бластоцисты к имплантации, для прогнозирования исходов лечения в программе ВРТ у пациенток с бесплодием и повторными неудачами имплантации в анамнезе;

изучены причинно-следственные связи между эффективностью лечения бесплодия с помощью ВРТ, клинико-anamнестическими данными пациенток и профилем метаболитов в различных средах культивирования;

проведена модернизация обеспечивающих получение новых результатов алгоритма персонифицированного ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе с использованием сред,

содержащих ГМ-КСФ, а также оптимизации выбора наиболее перспективного эмбриона для селективного переноса в полость матки в программе ВРТ на основании потребления глюкозы и определения профиля метаболитов в культуральной среде.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России неинвазивный способ оценки имплантационной способности эмбриона на основании потребления глюкозы и определения профиля метаболитов в культуральной среде, с целью повышения эффективности лечения бесплодия в программе ВРТ;

определены пределы и перспективы практического использования предложенной методики определения профиля метаболитов и уровня потребления глюкозы в культуральной среде эмбриона, а также использование культуральной среды с добавлением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора с целью повышения частоты наступления беременности и живорождения в программах ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе;

создана система практических рекомендаций для оптимизации программы ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе с использованием сред содержащих ГМ-КСФ, а также с учетом потребления глюкозы и определения профиля метаболитов в культуральной среде;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию тактики ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Был произведен анализ параметров потребления компонентов культуральных сред эмбрионами 3-х и 5-х суток культивирования методом флуоресцентной фотометрии и проведение высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) с последующей первичной идентификацией метаболитов в культуральной среде с использованием базы данных HMDB, KEGG. 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 C, et al. 2018, Roque M, et al. 2019, Rodriguez-Wallberg KA, et al. 2020), о роли метаболомного профилирования культуральных сред человеческих эмбрионов (Yagi A, et al. 2016), о прогностическом значении имплантационного потенциала эмбриона на основании определения уровня потребления глюкозы в культуральных средах эмбрионами 3 и 5 суток культивирования (Gardner DK, et al. 2011)

идея базируется на анализе эмбриологических данных и анализе данных о частоте наступления беременности, а также обобщении накопленного опыта о влиянии добавления ГМ-КСФ в культуральную среду на развитие эмбрионов человека и исходы программ ВРТ, а также на анализе результатов практической деятельности отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. (руководитель – д.м.н., профессор Калинина Е.А.) и лаборатории молекулярной патофизиологии (руководитель лаборатории –

к.х.н. Бобров М.Ю.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

использованы сравнения авторских данных, а также данных, полученных ранее и описанных в мировой литературы по рассматриваемой тематике;

установлены качественные совпадения полученных результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Murta M. et al., 2018, Ziebe S. et al., 2013, Chu D et al., 2020, Gode F. et al., 2019, Picton NM. et al., 2010).

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (91 пациентки), позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0», «Statistica for Windows» v. 7.0. Тщательный анализ полученных данных, проведенных с использованием современных методов статистической обработки, позволяет сделать вывод 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 систематизации данных литературы по теме диссертации, определении цели и задач, разработке дизайна исследования и индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимала участие в ведении пациенток, на всех этапах лечения бесплодия в программе ВРТ, сборе материала для исследования, участвовала в выполнении лабораторной части

исследования, анализе, обобщении и статистической обработке полученных данных. Автором лично подготовлены публикации по теме исследования. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения, подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Назаренко Т.А.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Гус А.И.

доктор медицинских наук, профессор



Калинина Е.А.

« ___ » _____ 2022 г.