

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Калининой Елены Анатольевны  
на диссертационную работу Путило Анастасии Олеговны:  
«Роль определения генетических маркёров в эндометрии у  
пациенток с нарушением репродуктивной функции», представленную к  
защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны посвящена проблеме, представляющей значительный интерес как с научной, так и с практической точки зрения для врача акушера-гинеколога. Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья населения позволяет признать проблему преодоления бесплодия одним из приоритетных медицинских, социальных, демографических и экономических направлений. Несмотря на значительное количество различных исследований, посвящённых диагностике и лечению различных форм бесплодия, многие вопросы остаются не решёнными.

В настоящее время недостаточно научной информации о различных процессах, происходящих на молекулярно-генетическом уровне при бесплодии, несмотря на сформированные алгоритмы обследования и лечения пациенток с нарушением репродуктивной функции. Дополнительные методы изучения и оценки структуры и функции эндометрия могут способствовать более точному прогнозированию репродуктивных успехов или неудач.

Процесс имплантации – это «диалог» между эмбрионом и эндометрием, в котором участвует большой каскад молекул. В связи с этим представляется актуальным изучение формирующейся между ними связи (сигнальные пути), которая приведёт к успешному завершению процесса, полиморфизма генов, участвующих в патогенезе нарушения репродуктивной функции, что приведёт к расширению диагностических возможностей у женщин, страдающих бесплодием и различной

внутриматочной патологией.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и своевременности диссертационной работы Путило Анастасии Олеговны.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Результаты исследования диссертанта отличаются научной новизной и практической значимостью.

Впервые выявленные нуклеотидные полиморфизмы генов сигнального пути TP53 в образцах эндометрия свидетельствуют об этой вероятной причине отсутствия имплантации у пациенток с бесплодием неясного генеза, определены наиболее информативные из них при первичном и вторичном бесплодии.

Выделение молекулярно-генетических маркёров нарушения процессов имплантации в образцах эндометрия позволяет повысить информативность методов диагностики и обосновать целесообразность персонализированного подхода в тактике ведения пациенток.

Проведенное исследование позволяет предложить новый рациональный подход к комплексной лабораторной диагностике причин бесплодия у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки.

Наличие генетических маркёров первичного бесплодия при неоднократных неудачных попытках наступления беременности в анамнезе позволит прогнозировать исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с учётом молекулярно-генетических особенностей эндометрия у пациенток с внутриматочной патологией.

### **Степень достоверности и обоснованность выводов и практических рекомендаций**

В диссертационной работе получены обоснованные и достоверные

данные, что подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборки. Достаточное количество клинических наблюдений (142 пациентки) позволило автору провести тщательный и всесторонний анализ, в результате которого сформулированы и доказаны основные научные положения проведённой работы. Чётко сформулированная цель исследования раскрыта с помощью пяти конкретных задач.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений при проведенном правильном расчете необходимой выборки пациенток и их комплексном клинико-лабораторном обследовании, адекватном современном статистическом анализе полученных данных.

Представленные в работе научные положения и выводы полноценно отражают суть проведённого научного исследования. Полученные результаты обобщены, разработаны практические рекомендации, которые позволяют расширить диапазон диагностических методов у пациенток с внутриматочной патологией и нарушениями репродуктивной функции.

Для определения роли однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции, сопровождающимся доброкачественными заболеваниями матки, было проведено оперативное лечение с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Полученные данные проанализированы с помощью современных статистических методов. В результате определены наиболее статистически значимые взаимосвязи между определенными генами и первичным или вторичным бесплодием, введена корреляция между ними с клинической картиной.

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертантом получены новые значимые для науки и практической деятельности результаты.

Выявлены гены сигнального пути TP53 в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции. Вклад полученных результатов позволяет повысить эффективность диагностики причин нарушения имплантационной функции эндометрия, а также определить значение исследуемых генетических маркёров в эндометрии у женщин при сочетании доброкачественной патологии эндометрия и бесплодия.

Полученные в диссертационной работе Путило Анастасии Олеговны результаты позволяют расширить и повысить информативность методов диагностики и обосновать целесообразность персонализированного подхода к тактике ведения пациенток.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование Путило Анастасии Олеговны имеет традиционную структуру, изложено на 111 страницах машинописного текста, иллюстрировано 17 таблицами, 7 рисунками, 11 диаграммами и 1 схемой. Работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, глав, посвящённых материалам и методам исследования, собственным результатам, их обсуждению и заключению, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 171 источник, из них только 29 отечественных и 142 зарубежных авторов.

Введение содержит обоснование актуальности работы, степень разработанности темы исследования, описание научной, практической ценности и новизны исследования, формулировку целей и задач исследования, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор дает полноценное представление о проблеме бесплодия в настоящее время и современных методах диагностики у пациенток с нарушением репродуктивной функции. В проведенном обзоре также освещена степень изученности роли сигнального пути TP53 как участника процесса имплантации. Научный анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам различных нарушений репродуктивной функции позволил подтвердить актуальность выбранной для исследования темы и раскрыть степень разработанности накопленного опыта в этом научном направлении.

Во второй главе представлен дизайн исследования с указанием критериев включения и исключения, приведена подробная клиническая характеристика обследуемых групп. Обосновано применение хирургического лечения с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием эндометрия; описаны основные методы исследования и обработки материала; представлена методология исследования. Объем исследования достаточен.

Третья глава диссертации посвящена результатам исследования. В соответствии с поставленными задачами представлены результаты гистологического исследования и молекулярно-генетического исследования эндометрия после оперативного лечения внутриматочной патологии у пациенток как с первичным, вторичным бесплодием, так и без него.

Также в соответствии с поставленными задачами были приведены результаты исследования по каждому изучаемому гену, включая однонуклеотидные полиморфизмы, определены корреляции с нарушением репродуктивной функции у исследуемых пациентов.

У пациенток с нарушением репродуктивной функции и сопутствующей доброкачественной патологией эндометрия представлены данные, доказывающие отсутствие различий в определении нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в зависимости от вида

внутриматочной патологии.

В дополнение к общемировой литературе получено подтверждение на конкретных пациентах исследуемых групп, что у женщин, страдающих нарушением репродуктивной функции, независимо от формы бесплодия, возраст и повышенные значения индекса массы тела играют значимую негативную роль при реализации репродуктивной функции.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов и сравнение полученных данных с общемировым опытом в усовершенствовании методов диагностики причин бесплодия.

В заключении обобщены результаты проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы сформулированы четко, научно обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам. Основные выводы достаточно аргументированы, логически выстроены, отражают поставленные задачи и сделаны на основании значительного фактического материала. Практические рекомендации базируются на полученных автором результатах исследования и глубоком анализе научной литературы. Не представлен конкретный алгоритм для практического применения, но в диссертации подробно изложен комплексный подход к клинико-лабораторной диагностике бесплодия.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует основным положениям и выводам, но присутствуют некоторые орфографические неточности.

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению диссертации и автореферата Путило А.О. нет.

#### **Вопросы по диссертационной работе:**

1. Могли ли инвазивные внутриматочные манипуляции и раздельное диагностическое выскабливание повлиять на имплантационную

способность эндометрия, а не только обозначенные молекулярно-генетические маркеры?

2. Какую персонифицированную тактику ведения можно рекомендовать пациентам с высокой вероятностью возникновения нарушений репродуктивной функции перед ВРТ (практическая рекомендация 4)?

### **Заключение**

Изучение диссертации, автореферата и опубликованных автором работ позволяет сделать заключение о том, что исследование проведено соискателем самостоятельно, диссертация написана лично автором на высоком научном и профессиональном уровне с использованием современных методов научных исследований и технологий, обладает внутренним единством и содержит новые научные результаты, выдвигаемые на публичную защиту, является законченным научным трудом, имеющим теоретическое и практическое значение.

На основании представленных в исследовании данных можно с полным основанием полагать, что диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны на тему «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – совершенствование методов диагностики нарушения женской репродуктивной функции, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, что соответствует критериям, установленным п. п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного

приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Путило Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор  Калинина Елена Анатольевна

117997, г. Москва,  
ул. Ак. Опарина, дом 4.  
+7(495)4381341  
e\_kalinina@oparina4.ru

Подпись д.м.н., профессора Калининой Е.А. заверяю:

Ученый секретарь  
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук,  
доцент

*28.05.2025г.*



Павлович Станислав Владиславович