

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Оразова Мекана Рахимбердыевича 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

Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации No 4356-р от 29.12.2022 одним из стратегических направлений развития медицины является сохранение репродуктивного здоровья женщин, в том числе профилактика и раннее выявление различных заболеваний, и повышение качества жизни пациенток. В современном мире снижается число женщин в возрасте 30-35 лет, имеющих в анамнезе роды. С другой стороны, справедливости ради следует отметить, что частота бесплодных браков во всем мире драматически растет, никаких позитивных тенденций к снижению, к сожалению, не имеется. Согласно данным официальной статистики, частота инфертильности в мире достигает 17,5%, а в России этот показатель составляет, по разным данным, от 10–15% до 17–24% (Клинические рекомендации «Женское бесплодие», 2024). По данным Всемирной организации здравоохранения, с проблемой бесплодия сталкивается около 48 млн супружеских пар в мире, кроме медицинского, проблема бесплодия имеет социально-экономическое значение. В структуре бесплодия значимую долю занимает инфертильность маточного генеза, а

именно за счет реализации эндометриального фактора. Считается, что две трети таких неудач обусловлены эндометриальным фактором и лишь одна треть — эмбриональным. Подтверждением служат исследования биоптатов этой уникальной ткани в период предполагаемого «окна имплантации», соответствующего максимальной рецептивности эндометрия.

Эндометрий – уникальная ткань человеческого организма, обладающая мощным регенераторным потенциалом, реализуемым после десквамации в течение каждого менструального цикла, но при этом регенерация в эндометрии не сопровождается рубцеванием. Эволюционная отточенность этого морфогенетического механизма обеспечивается регуляторными иммунокомпетентными клетками.

Успешная имплантация требует сложного взаимодействия между рецептивным эндометрием и синхронно развивающимся эмбрионом на стадии бластоцисты.

Рецептивность эндометрия — это комплекс его структурно-функциональных параметров с четкими временны́ми и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и вынашиванию беременности. Подсчитано, что нарушения рецептивности эндометрия являются причиной ~40% неудач при имплантации эуплоидных эмбрионов.

Именно поэтому, диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны посвящена теме «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», представляет значительный интерес как с научной, так и с практической точки зрения для работы врача акушера-гинеколога. Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья населения позволяет признать проблему infertility одним из ключевых: медицинских, социальных, демографических и экономических (с большими финансовыми затратами). Этиология и патогенез infertility маточного генеза, обусловленного эндометриальным фактором, не обобщены и не систематизированы. Несмотря на значительное число исследований, посвящённых

этой проблеме, многие вопросы остаются недостаточно решёнными. Вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы и диктует необходимость проведения исследования высокого качества.

Несмотря на сформированные алгоритмы обследования и лечения пациенток с нарушением репродуктивной функции, полученные результаты редко включают информацию об изменениях на молекулярно-генетическом уровне. В то же время дополнительные методы оценки структуры и функции эндометрия могут существенно облегчить задачу прогнозирования репродуктивных успехов или неудач.

Учитывая тот факт, что в процессе имплантации участвует большой каскад молекул, то представляется актуальным их изучение и формирующаяся между ними связь (сигнальные пути), которая приведёт к успешному завершению процесса- долгожданной беременности. Таким образом, изучение полиморфизма генов, участвующих в патогенезе нарушения репродуктивной функции, в эндометрии приведёт к расширению диагностических возможностей у женщин, страдающих бесплодием. Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности изучения молекулярно-генетических изменений в эндометрии, которые впоследствии могут привести к нарушению репродуктивной функции.

Вместе с тем, нет и тени сомнений в том, что тактика ведения инфертильных женщин изучаемой когорты должна быть максимально персонифицирована. Поэтому исследование Путило Анастасии Олеговны, имеющее цель «повысить эффективность комплексной диагностики причин нарушения имплантационной функции эндометрия на основании выявления полиморфизма генов сигнального пути TP53», представляет как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Объем исследования и методы, используемые автором для стратификации и формирования групп, представляются достаточными и адекватными для получения достоверных результатов. Цель исследования сформулирована четко и по существу, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах. Дизайн

исследования предусматривал проведение клинического, морфологического и молекулярно-генетического этапов исследования. Исследование выполнено с соблюдением требований Хельсинкской декларации, этических норм и принципов доказательной медицины. Достаточное количество клинических наблюдений (142 пациентки) позволило автору провести тщательный и всесторонний анализ, в результате которого были сформулированы и доказаны основные научные положения проведённой работы. Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высоко информативны. Всем пациенткам изученной когорты проводились клинико-лабораторные исследования в соответствии с Приказом МЗ от 01.11.2012г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и Приказом МЗ от 20.10.2020 г. №1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология».

Представленные в работе научные положения и выводы полноценно отражают суть проведённого научного исследования. Полученные результаты были обобщены с помощью практических рекомендаций, которые позволяют расширить диапазон диагностических методов у женщин с маточным/эндометриальным фактором нарушения репродуктивной функции. Таким образом, степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных результатов основана на релевантной выборке пациенток, подтверждённая представленными результатами, которые имеют научный и практический интерес и не вызывают возражений.

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Автором сформулирована концепция расширения представлений о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Доказана роль полиморфизмов генов сигнального пути TP53 (LIF (rs41281637; Val64Met), LIF (rs929271; 1414A>C), MDM2 (rs2279744; 309T>G), MDM4 (

rs1563828; 572A>G), TP53 (rs1042522; Arg72Pro)) в эндометрии у пациенток, страдающих infertility.

Для определения роли однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции, сопровождающимся доброкачественными заболеваниями матки, было проведено гистологическое и молекулярно-генетические исследования. На основании результатов исследования были определены наиболее статистически значимые взаимосвязи между генами и первичным или вторичным бесплодием, в дополнении, к которым проведена корреляция между ними и клиническими детерминантами.

Впервые в эндометрии у женщин с бесплодием были выделены полиморфизмы генов сигнального пути TP53 и определены наиболее информативные (с точки зрения клинических детерминант) из них, как для первичного, так и для вторичного бесплодия.

В ходе настоящего исследования установлена корреляционная зависимость полиморфизмов различных генов сигнального пути TP53 у женщин с первичным и вторичным бесплодием и болезнями эндометрия.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертантом были 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 репродуктивной дисфункции эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Полученные результаты в диссертационной работе Путило Анастасии Олеговны позволяют предложить рациональный алгоритм комплексной лабораторной диагностики эндометриальных/имплантационных причин бесплодия у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки.

Выделение молекулярно-генетических маркёров нарушения процессов имплантации в образцах эндометрия позволяет повысить информативность

методов диагностики и обосновать целесообразность персонализированного подхода в тактике ведения пациенток изученной когорты. Разработаны и систематизированы конкретные практические рекомендации, свидетельствующие о большом прикладном значении концептуального обоснования автором результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема диссертационного исследования, а также научные положения соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (3. Медицинские науки). Результаты проведенного исследования относятся к п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта научной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа А.О. Путило написана в монографическом стиле, изложена на 111 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 17 таблицами, 7 рисунками, 11 диаграммами и 1 схемой. Работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, двух глав, посвящённых материалам и методам, и собственным результатам, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 171 источник, из них 29 отечественных и 142 зарубежных авторов.

Во введении автор раскрывает актуальность и научную значимость

проводимого исследования, формулирует цель исследования и для её достижения определяет пять последовательно поставленных задач. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора.

В главе 1 «Обзор литературы» автор описывает полноценное представление о проблеме бесплодия в настоящее время, его механизмах, классификации, проблемах диагностики и лечения, на основании чего делается обоснованный вывод о необходимости целостного научного подхода к изучению патогенеза, где диссертант представляет современные методы диагностики у пациенток с нарушением репродуктивной функции. В проведённом обзоре также освещена проблема полиморфизма генов сигнальном пути TP53 как участника процесса имплантации в контексте реализации эндометриального фактора инфертильности. Особый интерес представляет описание механизмов патогенеза репродуктивной дисфункции, отражающее глубокое знание автором изучаемой проблемы.

В главе 2 «Пациенты и методы исследования» представлен дизайн исследования с указанием критерием включения и исключения, а также приведена клиническая характеристика всех обследуемых групп. Проведено подробное описание методов хирургического лечения с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Замечаниями к этой главе следует считать отсутствие данных в критериях включения/исключения по конкретным нозологическим формам заболевания ОРС, согласно общепринятой международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Глава 3 «Результаты собственного исследования» отражает результаты собственных исследований согласно выделенным разделам. В соответствии с поставленными задачами были представлены результаты гистологического исследования и приведены результаты молекулярно-генетического исследования у пациенток как с первичным и вторичным бесплодием, так и без него.

Вместе с тем, в соответствии с поставленными задачами были приведены результаты по каждому изучаемому гену, включая однонуклеотидные

полиморфизмы, и определена их статистически значимая связь с бесплодием.

В главе 3 у женщин с нарушением репродуктивной функции и сопутствующими болезнями эндометрия были представлены данные, демонстрирующие отсутствие различий в определении нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в зависимости от формы изучаемой нозологии.

Сравнение полученных данных с общемировым опытом в усовершенствовании методов диагностики причин бесплодия представлены в главе 4 «Обсуждение и заключение», а также кратко перечислены основные этапы работы. Согласно поставленным задачам сформулированы **выводы и практические рекомендации.**

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует основным положениям и выводам. Принципиальных замечаний к оформлению автореферата нет.

В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю три вопроса:

1. Какие конкретно нозологические формы доброкачественных заболеваний матки/полости матки, были критерием включения в основные и в контрольную группу, каковы статистически значимые отличия групп?

2. На основании каких клинических данных пациентки контрольной группы с доброкачественными заболеваниями матки, не планировавшие реализацию репродуктивной функции, были отнесены в указанную когорту? Какие методы контрацепции они использовали?

3. На ваш взгляд, какие патогенетические факторы обуславливают имплантационную несостоятельность эндометрия у инфертильных пациенток старшего репродуктивного возраста и высоким индексом массы тела?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны на

тему **«Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции»** 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:

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология).



М.Р. Оразов

«29» мая 2025г.

Подпись профессора, доктора медицинских наук М.Р. Оразова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов имени Патриса Лумумбы»,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Т.В. Максимова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Телефон: +7(499)936-87-87; E-mail: information@rudn.ru