

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО

«Московский областной

НИИ акушерства и гинекологии

им. академика В. И. Краснопольского»,

д.м.н., профессор РАН, профессор

Шмаков Р.Г.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского» (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского) 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А



Handwritten signature 2025г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Путило Анастасии Олеговны на тему:

«Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки и практической деятельности

Диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны посвящена вопросам определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции. На настоящий момент известно, что прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья населения позволяет признать проблему infertility одним из основополагающих медицинских, социальных, демографических и экономических направлений. При этом сочетание различных факторов бесплодия, неоднозначная трактовка результатов диагностики приводят к трудностям в поиске его ведущих причин. Зачастую даже после полного клинико-лабораторного обследования

преобладающий фактор нарушения фертильности остается не определен, и пара считается соматически здоровой. Чаще всего это связано с тем, что традиционные методы диагностики, применяемые в современном акушерстве и гинекологии, не обладают достаточной информативностью.

Продолжая накапливать опыт в изучении причин бесплодия, а также по мере развития клинико-лабораторной диагностики и современных медицинских технологий, появилась возможность изучать заболевания на молекулярно-генетическом уровне, постепенно разбираясь в тонкостях каждого заболевания. Поэтому изучая факторы, которые приводят к формированию нарушения репродуктивной функции на уровне молекул и генов, такие как сигнальные пути, позволит впоследствии предложить каждой паре наиболее персонализированные способы преодоления бесплодия.

Перспективным методом диагностики стало применение общегеномного секвенирования, что в популяционной диагностике позволило выявить генетическую предрасположенность к нарушениям, в том числе влияющим на результаты программ экстракорпорального оплодотворения и репродуктивный потенциал. Действительно, секвенирование генома у пар с бесплодием неясного генеза в анамнезе привело к открытию новых генов и вариантов, участвующих в специфических фенотипах бесплодия человека, которые влияют на доступность и функциональность женских гамет путем изменения уникальных механизмов, необходимых для созревания яйцеклетки и раннего развития эмбриона.

Однако в большинстве работ по теме определения наиболее информативных маркеров в эндометрии авторы фокусируются на выборе биоматериала для поиска маркеров таких как кровь или цервикальная слизь или изучение информативности генетических маркеров исключительно в овуляторную фазу.

Четкое понимание деятельности сигнальных путей и взаимодействия между ними может помочь разработать рациональные стратегии лечения заболеваний. Поэтому важно понимать сигнальные пути, которые активируются

в тканях, участвующих в процессах оплодотворения, чтобы обеспечить основу для понимания генетических изменений, которые впоследствии привели к развитию патологического процесса.

Поиск генетических маркёров в эндометрии у женщин как с маточным фактором бесплодия, так и без него, обуславливает актуальность данного диссертационного исследования.

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Настоящее диссертационное исследование представляет собой научный труд, в котором изучено определение нуклеотидов генов сигнального пути TP53 у пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия, в сочетании как с нарушением репродуктивной функции, так и без него.

Впервые в эндометрии у женщин с первичным и вторичным бесплодием были выделены полиморфизмы генов сигнального пути TP53 (LIF (rs41281637; Val64Met), LIF (rs929271; 1414A>C), MDM2 (rs2279744; 309T>G), MDM4 (rs1563828; 572A>G), TP53 (rs1042522; Arg72Pro)), играющие роль в нарушении репродуктивной функции.

Впервые определены наиболее информативные нуклеотидные полиморфизмы генов в эндометрии у женщин с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

Выявлена корреляционная зависимость полиморфизмов различных генов сигнального пути TP53 у женщин с первичным и вторичным бесплодием и доброкачественными заболеваниями эндометрия.

Разработаны дополнительные генетические методы диагностики состояния эндометрия у женщин с бесплодием, которые могут определить тактику в восстановлении репродуктивной функции женщин.

Научные положения, сформулированные в диссертации, доказаны объемом выполненных исследований и применением современных методов диагностики в области акушерства и гинекологии.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Представленная к защите диссертационная работа выполнена на высоком современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем акушерства и гинекологии.

Значимость работы для практического здравоохранения определяется в том, что определение молекулярно-генетических маркёров инфертильности до проявления клинических признаков нарушений имплантации способствует выделению группы пациенток с повышенной вероятностью возникновения нарушений репродуктивной функции, а также выбрать персонифицированную тактику ведения для каждой конкретной пациентки.

Наличие генетических маркёров бесплодия при неоднократных неудачных попытках наступления беременности в анамнезе позволяет прогнозировать исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с учётом молекулярно-генетических особенностей эндометрия у пациенток с внутриматочной патологией: для пациенток с сочетанием первичного бесплодия и доброкачественными заболеваниями эндометрия наиболее значимым является определение генетических полиморфизмов LIF (вариант rs9292271), MDM4 и TP53 сигнального пути TP53, а для женщин с сочетанием вторичного бесплодия и внутриматочной патологии целесообразно определение MDM2 в образцах эндометрия.

Сочетание гистологического и генетического метода исследования образцов тканей эндометрия позволит выявить женщин из групп риска

женского бесплодия или невынашивания беременности. Дополнительное выявление генов сигнального пути TP53 может стать прогностическим маркером наступления беременности у пациенток с нарушением репродуктивной функции.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения с операционными клиниками акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в процесс обучения и подготовки врачей-акушеров-гинекологов кафедрой акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 работ, в том числе три оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, одна иная публикация, три публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2020»; XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», 2021г.; World Gynecology & Obstetrics Congress (WGOC- 2022), Madrid, Spain; «XVII Международном конгрессе по репродуктивной медицине», 2023г.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет) в рамках основного направления исследований научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология: «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний». В научной работе использованы современные, информативные и соответствующие задачам методы исследования. Объём выборки включает достаточное количество наблюдений (142 пациентки репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями эндометрия, включающие 66 женщины с первичным бесплодием, 40 пациенток с вторичным бесплодием и 36 пациенток без бесплодия).

Статистический анализ производился с применением программы Microsoft Excel и SNPStats software. Для расчета статистической значимости разницы в частотах встречаемости использовались точный двусторонний тест Фишера и критерий Хи-квадрат. Статистические расчеты проводились по доминантной модели (идентификация аллеля риска) и рецессивной модели (идентификация генотипа риска). Далее для групп, где были обнаружены значимые различия, были рассчитаны отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал и критерий статистической значимости P.

Изложенные в работе материалы позволяют заключить, что поставленная цель достигнута, задачи решены. Положения, вынесенные на защиту, соответствуют выводам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертационная работа А.О. Путило изложена на 111 страницах компьютерной вёрстки, 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, заключения, выводов,

практических рекомендаций. Список литературы включает 171 источник, из них 29 отечественных и 142 зарубежных авторов.

Во введении диссертантом обоснована актуальность и научная новизна проведенного исследования, обозначены его цель, задачи и четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Представлены сведения об апробации научной работы, о внедрении ее результатов в научную и практическую деятельность и освещения их в печатных изданиях.

В обзоре литературы на основании данных отечественной и мировой литературы подробно освещено современное состояние проблемы поиска генетических маркёров у пациенток с нарушением репродуктивной функции. Отражены современные взгляды отечественных и зарубежных ученых на разработанную автором проблему. Критический анализ литературных источников позволил обозначить ряд нерешенных вопросов, которые легли в основу цели и задач диссертационного исследования. Обзор литературы сформирован на анализе 171 источника, включающего 29 отечественных работ с 2015 по 2024 годы и 142 источника зарубежных авторов с 2013 по 2024 годы. Обзор литературы изложен последовательно и логично, что облегчает восприятие большого объема информации, а краткое заключение еще раз обосновывает важность проведения исследования.

Во второй главе подробно изложены материал и методы исследования, общая характеристика обследованных пациентов. Автором подробно отражены основные методологические подходы к диагностики нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в эндометрии у пациенток как с сочетанием нарушения репродуктивной функции, так и без него.

В третьей главе, посвященной результатам собственных исследований, излагаются полученные в процессе работы данные генетического и гистологического анализа эндометрия у пациенток как с маточным фактором бесплодия, так и женщин, страдающих исключительно доброкачественными заболеваниями эндометрия. Этот раздел содержит 12 таблиц и 12 диаграмм, облегчающих восприятие и понимание полученных результатов работы.

Статистическая обработка проведена корректно с использованием современных методов анализа: программы Microsoft Excel и SNPStats software.

В четвертой главе, представляющей собой заключение, автором суммировались полученные результаты, которые были дополнительно проанализированы в виде научной дискуссии с данными как отечественных, так и зарубежных ученых по представленной тематике.

Выводы логичны, четко изложены и отражают основные результаты диссертационной работы. Практические рекомендации вытекают непосредственно из результатов исследования и имеют важное значение для клинической практики.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Предложенные диссертантом практические рекомендации позволяют прогнозировать исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с учётом молекулярно-генетических особенностей эндометрия у пациенток с внутриматочной патологией, основываясь на персонализированном подходе к каждой отдельной пациентки.

Результаты диссертации А.О. Путило рекомендуются к использованию в процессе обучения и подготовки врачей-акушеров-гинекологов и врачей-репродуктологов, а также на циклах повышения квалификации по специальности «Акушерство и гинекология».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Цель, задачи, научные положения, концепция диссертационного исследования и методология соответствуют специальности 3.1.4. Акушерство

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации А.О. Путило на тему: «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции» обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии".

Протокол № 521/8 от «28» мая 2025 года.

Рецензент:

Руководитель отделения

репродуктологии

ГБУЗ МО МОНИИАГ

им. академика В. И. Краснопольского,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

К.В. Краснопольская

Подпись Краснопольской К.В. «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московского

областного НИИ акушерства и гинекологии

им. Академика В.И. Краснопольского»

д.м.н.

28.05.2025



И.Г. Никольская

Адрес организации: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а

Тел.: +7 (495) 623-10-54, e-mail: guzmoniag@gmail.com