

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура

20 26.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Путило Анастасия Олеговна, 1991 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина. Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1972/Ао выдана во ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель/научный консультант:**

Джибладзе Теа Амирановна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

В ходе выполненной работы Путило Анастасии Олеговны «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции» появилась возможность повысить эффективность диагностики причин нарушения имплантационной функции эндометрия на основании выявления полиморфизма генов сигнального пути TP53.

Такого результата удалось достичь благодаря определению значения генетических маркёров репродуктивной дисфункции эндометрия у женщин с

различной доброкачественной патологией эндометрия и бесплодием; определению нуклеотидных полиморфизмов, расположенных в генах 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 с нарушением репродуктивной функции и без нее; изучению роли генетических маркёров в нарушении репродуктивной функции у женщин с различной доброкачественной патологией эндометрия и выделению наиболее информативных из них; определению взаимосвязи нуклеотидных полиморфизмов различных генов сигнального пути TP53 в эндометрии у женщин с первичным и вторичным бесплодием; определению взаимосвязи нуклеотидных полиморфизмов различных генов сигнального пути TP53 в эндометрии у женщин с различной доброкачественной патологией эндометрия и бесплодием.

Диссертация Путило Анастасии Олеговны является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований осуществлено решение важной научной проблемы, и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Исследование патологии эндометрия – одного из главных участников процесса имплантации – является одним из приоритетных направлений в современной медицине. Вышеуказанная проблема стоит наиболее остро ввиду того, что распространенность бесплодия среди пар репродуктивного возраста колеблется от 12,6% до 17,5% во всем мире. Это означает, что примерно каждый шестой человек в мире страдает бесплодием, что свидетельствует о необходимости расширения доступа всех пациентов к высококачественным методам диагностики и лечения бесплодия.

На сегодняшний день традиционные методы диагностики причин нарушения репродуктивной функции не обладают должной чувствительностью и специфичностью.

По мере развития клинико-лабораторной диагностики и современных медицинских технологий появилась возможность изучать заболевания на молекулярно-генетическом уровне, постепенно разбираясь в тонкостях каждой патологии. 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.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор проводил изучение и анализ литературы по теме исследования, проводил набор пациенток и распределял их по группам, проводил сбор анамнеза и принимал непосредственное участие в клинико-лабораторном обследовании пациенток, их оперативном лечении, заборе биоматериала для проведения гистологического и генетического исследований. Автор составил общую базу полученных данных, принимал участие в статистической обработке полученных результатов и анализировал результаты. Автором лично написаны все разделы диссертации, подготовлены оригинальные статьи по теме диссертационного исследования и тезисы для материалов конференций.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Работа выполнена на репрезентативной выборке – обследовано 142 пациентки как с нарушением репродуктивной функции, так и без него (66 пациенток с первичным бесплодием, 40 пациенток с вторичным бесплодием, 36 пациенток без нарушения репродуктивной функции). Всем пациенткам было проведено оперативное лечение в объёме: гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание. Во время оперативного лечения произведён забор биоматериала для гистологического и генетического исследований. При обработке полученных данных применены адекватные подходы и методы статистического анализа. Выводы о роли определяемых однонуклеотидных полиморфизмов генов

сигнального пути TP53 подтверждены количественной оценкой с расчетом соответствующих показателей. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Были выделены в эндометрии у женщин с бесплодием 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. Были определены наиболее информативные нуклеотидны 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.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведенное исследование позволяет предложить рациональный алгоритм комплексной лабораторной диагностики 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. Выявление нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в образцах эндометрия свидетельствует о его вероятной причине у пациенток с бесплодием неясного генеза. 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.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы аспиранта заключается в том, что в них определено значение генетических маркёров репродуктивной дисфункции эндометрия у женщин с бесплодием и различной доброкачественной патологией эндометрия. Описаны нуклеотидные полиморфизмы, расположенные в генах сигнального пути TP53 у пациенток с нарушением репродуктивной функции и без него, а также изучена роль генетических маркёров в нарушении репродуктивной функции у пациенток с различной доброкачественной патологией эндометрия и выделены наиболее информативные из них. Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Основные положения диссертационного исследования служат развитию методологии и практических рекомендаций для врачей-акушеров-гинекологов и врачей-репродуктологов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Путило Анастасии Олеговны на тему «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции» внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой студентам, ординаторам, аспирантам по направлению подготовки 3.1.4. Акушерство и гинекология, акт б/н от 20.02.2023г.; в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными клиниками акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирёва Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт б/н от 20.02.2023г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационного исследования на тему «Роль определения генетических маркеров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции» (исполнитель – Путило Анастасия Олеговна). Выписка из протокола № 01-18 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 17.01.2018 года.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация Путило Анастасии Олеговны «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология: п.1. Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; п.4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 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.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Сви́динская Е.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д. Значение оценки нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в диагностике маточного фактора бесплодия // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. - 2022. - Т.9, № 1. - С. 41–48. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-1-41-48; (ВАК, Scopus)

2) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Сви́динская Е.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д., Агеев М.Б. Значение определения полиморфизма генов сигнального пути TP53 у пациенток с бесплодием и доброкачественными процессами в эндометрии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(1):11-16. (ВАК, RSCI, Scopus)

3) Джигладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Сви́динская Е.А., Хохлова И.Д., Брюнин Д.В., Остроумова М.В., Путило А.О. Комплексное лечение маточной формы бесплодия при синдроме Ашермана. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 165-169. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.165-169>. (ВАК, RSCI, Scopus)

Иные публикации:

1) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Григорцевич Н.Ю. Новое в нарушении женской репродуктивной функции неясного генеза (обзор литературы). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020; 7(2): 84–88. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-84-88> (ВАК) - обзорная статья

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Григорцевич Н.Ю. XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020»: Определение генетических маркёров маточной формы бесплодия // Материалы форума – 2020. - С. 76.

2) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю. XXVII Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы»: Новые генетические

маркёры у пациенток с нарушением репродуктивной функции // Материалы конгресса – 2021. - С. 107 - 109.

3) Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Свидинская Е.А. XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине»: Роль определения нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 у пациенток с маточной формой бесплодия // Материалы конгресса – 2023. - С. 127 - 128.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020»;
- 2) XXVII Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», 2021г.

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 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 от 12.03.2024 г. № 072/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Путило Анастасии Олеговны на тему: «Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

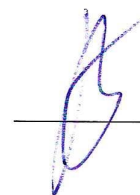
Заключение принято на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 27 человек.

Результаты голосования: «за» – 27 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол заседания №1 от 28.08.2024 года.

**Председательствующий на заседании:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
акушерства и гинекологии №1  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет)



А.И. Ищенко