

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**д.м.н., доцента Вартамян Э.В.**

**на диссертационную работу Абдурахмановой Н.Ф. на тему  
«Диагностика рецептивности эндометрия в программах вспомогательных  
репродуктивных технологий на основании иммуноморфологического исследования  
гликанов эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

По данным ВОЗ около 10-20% супружеских пар в популяции страдают бесплодием, в структуре которого одно из ведущих мест занимает трубно-перитонеальный фактор (около 30%), что представляет важную медицинскую, социально-демографическую и экономическую проблему. Единственным подходом в лечении бесплодия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором являются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако, несмотря на постоянное совершенствование методологии ВРТ, внедрение программы предимплантационного генетического скрининга, а также оптимизацию программ ВРТ путем дифференцированного подхода в выборе подходящего протокола стимуляции овуляции для получения адекватного количества ооцитов и эмбрионов, частота наступления беременности в расчете на один цикл составляет по данным мировой статистики 33%, на перенос эмбриона -37,5% и не имеет тенденции к увеличению.

При наличии эмбрионов хорошего качества ведущим фактором, который определяет вероятность наступления клинической беременности, является рецепторный статус эндометрия. В настоящее время в клинической практике отсутствуют эффективные маркеры, позволяющие оценить рецепторный статус эндометрия, что снижает вероятность наступления беременности, поскольку нет диагностических критериев, обосновывающих необходимость подготовки эндометрия перед переносом эмбриона (ПЭ) в программах ВРТ. Также, одним из дискуссионных вопросов репродуктологии является оптимальная толщина эндометрия в цикле, предшествующем переносу эмбриона и влияние этого показателя на эффективность программ ВРТ. В этой связи важнейшей задачей является разработка новых критериев оценки рецептивности эндометрия на основе использования современных знаний молекулярной медицины. Вследствие этого, диссертационная работа Абдурахмановой Н.Ф. посвящена актуальной проблеме – разработке новых критериев оценки рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием в программах ВРТ на основании комплексного изучения маркеров углеводной природы – гликанов эндометрия, которые играют ключевую роль в межклеточных контактах между бластоцистой и эндометрием при имплантации.

**Цель исследования** сформулирована четко и заключается в разработке нового способа диагностики рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием в программах ВРТ на основании изучения гликотипа эндометрия. Для достижения поставленной цели логично сформулированы и решены шесть задач. **Обоснованность и достоверность полученных данных.** Дизайн исследования продуман и выстроен логично и обоснованно. Критерии отбора в исследование сформулированы четко и подробно. Объем выборки и количество исследований достаточны и позволили установить оптимальную толщину эндометрия, необходимую для достижения беременности и установить факторы риска, влияющие на наступление беременности и сформулировать обоснованные выводы. Методология исследования включает необходимые и достаточные клинико-лабораторные методы, а также современные иммуногистохимические методы исследований. Акцент в работе сделан на использование новых, современных методов лектиновой гистохимии. Исследование позволило комплексно охарактеризовать гликановый ландшафт поверхностного эпителия эндометрия и эпителия эндометриальных желез с помощью представительной панели антител и лектинов. Проведена постановка положительных и отрицательных контрольных реакций на ткани, что свидетельствует о правильном выборе рабочих концентраций используемых антител и лектинов и отсутствии неспецифического связывания, что подтверждает высокую достоверность полученных результатов. Статистические методы современны и позволили получить значимые результаты.

#### **Научная новизна**

В диссертационной работе определена оптимальная толщина эндометрия для вступления в программу ВРТ, а также уточнены клинико-лабораторные факторы риска, которые влияют на толщину эндометрия и, соответственно, на эффективность программ ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Проведен комплексный анализ рецепторного статуса эндометрия, который свидетельствует о неэффективности определения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и лейкоemia-ингибирующего фактора для прогноза эффективности программ ВРТ и обоснована необходимость поиска новых эффективных маркеров.

Впервые проведено сравнительное исследование гликокаликса поверхностного эпителия и эпителия желез эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в зависимости от толщины эндометрия и исходов ВРТ. Выявленные особенности состава гликокаликса при тонком эндометрии и у пациенток с ненаступившей беременностью объективно свидетельствуют о патологических изменениях секреторного и рецепторного компонентов эндометрия, что имеет фундаментальное значение для репродуктивной биологии и медицины.



Впервые представлен новый подход к оценке рецептивности эндометрия, основанный на определении панели гликанов и функциональных углеводных групп в составе гликокаликса поверхностного эпителия и эпителия желез эндометрия, который позволяет эффективно прогнозировать исходы программ ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. На основании представленного подхода к оценке рецептивности эндометрия определены с высокой степенью достоверности критерии нарушения рецептивности эндометрия в зависимости от гликотипа эндометрия.

#### **Практическая значимость.**

Автором разработана и рекомендована формула для прогноза вероятности наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия и числа полученных blastocист в программах ВРТ.

Представлен новый способ диагностики рецепторного статуса эндометрия на основании изучения гликотипа эндометриальной ткани, позволяющий выделить группы риска на этапе подготовки программы переноса эмбриона в полость матки.

Разработанная автором шкала рецептивности эндометрия позволит персонализировать алгоритм ведения пациенток с высоким риском неудач в программах ВРТ.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения и четырех глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы), содержит 14 рисунков и 49 таблиц. Работа хорошо структурирована, логически изложена, написана понятным, литературным языком. В списке литературы представлены 216 отечественных и зарубежных источников.

В разделе «Обзор литературы» дан современный взгляд на рецептивность эндометрия и методы его оценки. Особый интерес вызывает раздел, посвященный гликому эндометрия, его изменениям в менструальном цикле и перспективным маркерам рецептивности – гликанам, их роли в опосредовании межклеточных контактов при имплантации.

Работа выполнена на достаточном объеме выборки (154 супружеские пары), в связи с чем, статистическая достоверность полученных автором результатов исследования не вызывает сомнений.

Автором использованы современные методы анализа клиничко-анамнестических и клиничко-лабораторных факторов, изучены параметры гаметогенеза и раннего

эмбриогенеза, определена пороговая толщина эндометрия по данным УЗИ, влияющая на наступление беременности в программах ВРТ. Определены клинико-лабораторные факторы риска, влияющие на толщину эндометрия в программах ВРТ. Дополнительно к стандартным методикам исследования, в работе применены специальные методы, такие как лектиновый гистохимический анализ (изучения паттернов экспрессии углеводных остатков в ткани эндометрия). Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра использованы статистические методы анализа, позволившие с высокой степенью достоверности описать полученные закономерности.

На основании полученных в ходе исследования данных разработана шкала рецептивности эндометрия. Продемонстрированы критерии высокой и низкой рецептивности эндометрия. Данная шкала позволит практическим врачам идентифицировать пациенток группы высокого риска неудач имплантации на этапе подготовке к программам ВРТ, оптимизировать тактику лечения и повысить эффективность программ ВРТ у данной группы пациентов. Результаты диссертационной работы опубликованы в ведущих научных профильных рецензируемых журналах по профилю специальности «Акушерство и гинекология».

В главе «Обсуждение полученных результатов» логично представлены и проанализированы основные результаты диссертационной работы и проведено их сопоставление с данными мировой литературы.

Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Выводы конкретны и соответствуют задачам диссертационного исследования. Цель диссертационной работы полностью достигнута. Автореферат полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Абдурахмановой Н.Ф. на тему «Диагностика рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основании иммуноморфологического исследования гликанов эндометрия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии – оптимизации диагностики рецепторного статуса эндометрия у пациенток программ ВРТ на основании оценки гликанов эндометриальной ткани.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что



диссертационная работа Абдурахмановой Нигоры Фаруховны соответствует требованиям пункта 9 «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации доктор медицинских наук, доцент

  
Вартанян Эмма Врамовна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Вартанян Э.В. заверяю:

Ученый секретарь  
Российского университета дружбы народов,  
доктор физико-математических наук,  
профессор



Савчин Владимир Михайлович

«16» 12. 2019

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, тел. +7 (495) 434-70-27