

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Тапильской Натальи Игоревны на диссертационную работу Абдурахмановой Нигоры Фаруховны 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.**

Устойчивая тенденция, направленная на осознание необходимости поиска критериев рецептивности эндометрия у пациенток страдающих бесплодием, в зарубежной научной литературе начала прослеживаться в последние годы, когда зашли в тупик казавшиеся непревзойденными успехи вспомогательных репродуктивных технологий. Научный мир сегодня не имеет окончательного ответа на вопрос, почему «диалог» эмбриона с эндометрием далеко не всегда оказывается продуктивным.

Безусловно, исследования, касающиеся разработки и валидации методов оценки рецептивности эндометрия, находятся на этапе накопления научных знаний, а исследования состава гликотипа эндометриальной ткани представляют собой своего рода научный прорыв к этом развивающемся направлении.

В связи с этим, диссертантка ставит перед собой цель – разработать новый способ диагностики рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основании изучения гликотипа эндометрия.

Подобная цель исследования и вытекающие из нее задачи определяют актуальность работы.

### **Научная новизна.**

Глубоко убеждена, что иммуноморфологические исследования, касающиеся любого раздела медицины, относятся к фундаментальной науке. При этом исследования небелковых маркеров, стоящих в стороне от господствующей парадигмы генно-белкового центризма, способны значимо расширить и обогатить наши представления о патогенезе и профилактике заболеваний.

В данной работе научно обоснован новый подход к оценке репродуктивного потенциала женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основании изучения толщины и углеводного профиля эндометрия, в цикле предшествующему переносу эмбрионов.

Автором выявлены иммуногистохимические критерии нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием в зависимости от толщины эндометрия. Выявлены особенности состава гликотипа эндометриальной ткани что влияет на исход программ ВРТ, и далее, следуя логике научного поиска, показывает в своем исследовании, что для пациенток программ ВРТ с тонким эндометрием характерен измененный паттерн гликозилирования эндометрия (повышенная экспрессия  $\alpha 2,6$ -сиалогликанов (SNA), маннозобогатых гликанов (ConA) и гликана  $Le^Y$  в поверхностном эпителии по сравнению с эпителием желез эндометрия, сниженная экспрессия  $\alpha 2,3$ -сиалогликана МЕСА-79 в поверхностном эпителии, повышенная экспрессия N-ацетилгалактозамина (VVL) в эпителии эндометриальных желез. В ходе исследования установлено, что вероятность наступления беременности снижается в 9,1 раза у пациенток с толщиной эндометрия менее 8 мм.

Доказано, что механическое повреждение эндометрия (выскабливание полости матки) повышает относительные шансы развития синдрома тонкого эндометрия в 2,62 раза.

Заслуживает внимания выявленное автором отсутствие разницы в экспрессии маркеров рецептивности эндометрия (ER, PR, PR/ER, LIF), что еще раз подтверждает актуальность изучения небелковых молекул и/или мембранных маркеров в патогенезе различных заболеваний.

Эти новые научные знания особенно важны с точки зрения их применения в клинической практике, что и определяет несомненную практическую значимость работы.

**Практическая и теоретическая значимость работы** оценивается полученными научными данными, позволяющими сформировать клинко-лабораторные факторы риска, влияющие на толщину эндометрия, у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Не вызывает сомнений тот факт, что, выполнив научную работу фундаментальную по сути, диссертантка внесет значимый вклад в практику врача акушера-гинеколога.

Польза полученных научных знаний и умений в применении диагностики бесспорна, так как разработан новый метод оценки рецепторного статуса эндометрия на основании изучения углеводного профиля эндометрия позволит лечащим врачам выбрать оптимальный способ ведения пациенток в программах ВРТ.

Кроме того, практическая значимость характеризуется рассчитанным порогом толщины эндометрия, определяющим эффективность программ ВРТ.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования.**

Представленный в работе проспективный клинко-анамнестический анализ, большой объем и морфологических, и иммуноморфологических исследований, их корректная статистическая обработка, четкое

представление обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, подробность их описания, а также доскональный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в научных изданиях, рецензируемых ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 14 рисунками и 49 таблицами.

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования и логично вытекающие из нее задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов научной работы в практику, отражен личный вклад автора.

**Первая глава** посвящена обзору литературы относительно современного состояния проблемы, представлены точки зрения разных исследователей, отражающие неоднозначность подходов к решению данной проблемы.

В диссертационной работе использованы 216 литературных источников, включающих 15 отечественных и 201 ссылку на зарубежных

авторов. Прочтение обзора оставляет крайне благоприятное впечатление: становится очевидным, что диссертантка, приступая к исследованию, убеждена в ясности поставленной перед собой цели научной работы.

**Вторая глава** посвящена материалам и методам исследования. Импонирует проработанный дизайн исследования: критерии включения и невключения пациенток позволили сформировать группы так, как это принято в международных стандартах, предъявляемых к проведению клинических исследований, что также не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов. В этой главе подробно изложены клиничко-лабораторные, инструментальные, а также и морфологический и иммуноморфологический методы исследования эндометрия.

Методы статистической интерпретации и последовательного анализа полученных данных выполнены на высоком профессиональном уровне с использованием адекватных статистических методов, что не позволяет усомниться в квалифицированном подходе к разработке формулы расчета вероятности наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Третья глава** представляет результаты собственных исследований.

На мой взгляд, значимым в исследовании является определение клиничко-лабораторные факторов риска, влияющие на толщину эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий, что имеет прямую связь с практической значимостью диссертационной работы. Безусловно, раздел 3.8 представляет анализ крайне оригинального, относящегося к фундаментальной науке, исследования: выявлению гликомаркеров рецептивности эндометрия. Автором были найдены пороги экспрессии гликанов и составлена шкала рецептивности эндометрия.

Прочтение данной главы оставляет впечатление об авторе как не только об научном исследователе, но и сформировавшемся клиничисте, умеющим решать поставленные задачи.

**Четвертая глава** представляет собой обсуждение результатов □ данный раздел является крайне важным, подводящим итог исследования. В данной главе проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературных источников, что позволило диссертанту сформулировать научные выводы.

Диссертация содержит 7 **выводов**, которые хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Диссертационная работа отличается внутренним единством и формирует исчерпывающее представление о личном вкладе автора.

Общая оценка работы положительная, вопросы и замечания отсутствуют.

Автореферат написан в соответствии с предъявляемыми требованиями и содержит в себе основные положения диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Абдурахмановой Нигоры Фаруховны на тему «Диагностика рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основании иммуноморфологического исследования гликанов эндометрия», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – диагностике рецепторного статуса эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий на основании изучения гликотипа эндометрия.

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 сентября 2016 №335, от 02 августа 2016 г.

№748, от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», доктор медицинских наук профессор

Тапильская Наталья Игоревна

«30» декабря 2019 года.

Тел.: +78126795551

e-mail.: tapnatalia@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук профессора Тапильской Н. И. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта"  
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3  
Тел. +7 (812) 325-32-20  
e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)