

## Заключение

Диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации 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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* новая научная концепция, формулирующая представления о гликотипе (совокупности гликанов, ассоциированных с плазматической мембраной клетки, т.е. гликокаликсе) эндометриальной ткани, его связи с рецептивностью, и как следствие, его роли в наступлении беременности у пациенток с бесплодием в программах ВРТ;

*предложен* нетрадиционный подход к оценке диагностической и прогностической значимости комплексного анализа гликотипа эндометрия в цикле, предшествующем переносу эмбриона, что позволяет выявить благоприятные прогностические факторы для наступления беременности, которыми являются: более высокий уровень экспрессии гликана МЕСА-79, более низкий уровень экспрессии маннозобогатых гликанов в гликокаликсе поверхностного эпителия эндометрия, более низкий уровень экспрессии гликанов с терминальными остатками N-ацетилгалактозамина в гликокаликсе железистого эпителия, а также более низкий уровень  $\alpha 2,6$ -сиалогликанов, маннозобогатых гликанов и гликана Le<sup>y</sup> в гликокаликсе поверхностного эпителия по сравнению с гликокаликсом эпителия желез эндометрия;

*доказана* перспективность и целесообразность использования пайпель-биопсии эндометрия с проведением лектиновой гистохимии и иммуногистохимии для оценки рецепторного статуса эндометрия у

пациенток с бесплодием в программах ВРТ в цикле, предшествующем переносу эмбриона;

*введены* новые понятия о паттерне гликозилирования эндометрия в менструальном цикле и научно обосновано использование термина “гликом эндометрия” и его связь с рецептивностью эндометрия, что значительно расширяет существующие представления о рецептивном эндометрии и молекулах, опосредующих имплантацию бластоцисты.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* методики комплексного анализа гликотипа эндометрия в цикле, предшествующем переносу эмбриона, что позволяет выявить благоприятные прогностические факторы для наступления беременности: более высокий уровень экспрессии гликана МЕСА-79, более низкий уровень экспрессии маннозобогатых гликанов в гликокаликсе поверхностного эпителия эндометрия, более низкий уровень экспрессии гликанов с терминальными остатками N-ацетилгалактозамина в гликокаликсе железистого эпителия эндометрия, а также более низкий уровень экспрессии  $\alpha$ 2,6-сиалогликанов, маннозобогатых гликанов и гликана Le<sup>Y</sup> в гликокаликсе поверхностного эпителия по сравнению с гликокаликсом эпителия желез эндометрия;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных диагностических методов оценки состояния рецепторного статуса эндометрия, таких как: гистологическое исследование эндометрия, иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением уровня экспрессии ER, PR, LIF, Le<sup>Y</sup> и  $\alpha$ 2,3-сиалогликана МЕСА-79, лектиновая гистохимия эндометрия – изучение паттерна экспрессии углеводных остатков в тканях эндометрия;

*изложены* и обоснованы критерии высокой и низкой рецептивности эндометрия на основании определения паттерна гликозилирования эндометрия, получены значимые различия в уровнях экспрессии углеводных остатков в поверхностном эпителии и железистом эпителии эндометрия, установлены пороги экспрессии гликанов, на основании которых разработана



диагностическая шкала оценки рецептивности эндометрия, представляющая принципиально новый, инновационный подход к изучаемой проблеме;

*раскрыты* существенные проявления теории молекулярных основ рецептивности эндометрия: подтверждены существующие противоречия, свидетельствующие, что экспрессия маркеров рецептивности эндометрия (ER, PR, PR/ER, LIF) в период окна имплантации в цикле, предшествующем переносу эмбрионов в программах ВРТ, не в полной мере отражает вероятность наступления беременности и не связана с толщиной эндометрия;

*изучены* причинно-следственные связи изменения уровня экспрессии углеводных остатков в ткани эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с учетом толщины эндометрия;

*проведена* модернизация существующей тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в программах ВРТ на основании изучения гликотипа эндометрия.

**Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:**

*разработан и внедрен* в практическую деятельность отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия, лаборатории клинической иммунологии, патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России ; новый способ диагностики рецептивности эндометрия вне цикла переноса эмбрионов у пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с учетом молекулярных маркеров углеводной природы, который позволит малоинвазивным методом дифференцировать и персонализировать алгоритм ведения пациенток с бесплодием в программах ВРТ.

*определены* перспективы практического использования предложенной шкалы рецептивности эндометрия и обозначены критерии высокой и низкой рецептивности эндометрия, что позволит идентифицировать пациенток группы высоко риска неудач имплантации на этапе подготовке к программам ВРТ;

*создана* модель эффективного применения знаний для оптимальной тактики ведения пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в зависимости от уровня экспрессии углеводных остатков в ткани эндометрия для выявления пациенток с высоким риском неудач имплантации;

*представлен* алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с учетом определения панели маркеров углеводной природы, который позволит своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском неудач имплантации и правильно разработать тактику ведения таких пациентов.

#### **Оценка достоверности результатов выявила:**

*работа* основана на использовании современных методов диагностики рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием в программах ВРТ: клинический осмотр, жалобы, анамнез, гинекологический статус, специальные методы исследования включали пайпель-биопсию эндометрия в окно имплантации с проведением: гистологического исследования эндометрия, иммуногистохимического исследования эндометрия с определением уровня экспрессии ER, PR, LIF, Le<sup>y</sup> и MECA-79, лектиновую гистохимию эндометрия – изучение паттерна экспрессии углеводных остатков в тканях эндометрия, по окрашиванию углеводсвязывающими лектинами: MALL II, SNA, ECL, UEA I, CON A и VVL. Дополнительное УЗИ проводилось в цикле, предшествующему циклу овариальной стимуляции: в I фазу менструального цикла (на 5-8й день) и в период «окна имплантации» (через 5-7 дней после овуляции).

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с ант-ГнРГ препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ). В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин в дозе 8 000 - 10 000 МЕ. Все зрелые ооциты были оплодотворены методом ИКСИ. Морфологическая оценка ооцитов проведена эмбриологом на 5-е сутки культивирования. Морфологические характеристики эмбрионов учитывали в соответствии с классификацией Гарднера. К эмбрионам отличного качества



были отнесены бластоцисты 4 или 5 класса с качеством внутриклеточной массы и трофэктодермы категории А. ПЭ, ведение посттрансферного периода и диагностика беременности осуществлялись по стандартизированным методикам.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и статистических программ «Statistica V10» (США), и SPSS Statistics 22 (США);

*теория построена* на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными исследованиями по изучению уровней экспрессии углеводных остатков в ткани эндометрия;

*идея базируется* на анализе проспективного и ретроспективного исследования случай-контроль на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия (заведующий д.м.н., профессор Калинина Е.А.), лаборатории клинической иммунологии (заведующий д.м.н. Кречетова Л.В.), патологоанатомического отделения (заведующий д.м.н., профессор Щеголев А.И.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (директор академик РАН Сухих Г.Т.);

*использованы* сравнения уровня экспрессии углеводных остатков в ткани эндометрия с данными зарубежных исследований;

*установлены* совпадения основных положений авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Clark G.F., 2015; Dutt A. et al, 1987; Li Y. et al., 2009; Gu J. et al., 2016; Meseguer M. et al., 2001; Horne A.W. et al., 2005; Meseguer M. et al., 2001; Horne A.W. et al., 2005);

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки, позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере при помощи таблиц «Microsoft

Excel» и статистических программ «Statistica V10» (США), и SPSS Statistics 22 (США).

**Личный вклад** соискателя состоит в:

выборе направления исследования и участии в формулировании темы, цели и постановке задач научного исследования, разработке дизайна исследования, назначении и проведении клинико-лабораторного обследования и ведении пациенток, сборе биологического материала, проведении анализа медицинской документации, статистической обработке и научном обобщении полученных результатов. Диссертантом лично были проведены анализ и систематизация литературных данных по теме исследования, по результатам которого был подготовлен и опубликован обзор литературы.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Абдурахмановой Н.Ф. является научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения 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 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, доцент



Кан Н.Е.



Калинина Е.А.



Яроцкая Е.Л.