

## "УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-проректор по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

А.А. Костин

2024



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на основании решения, принятого на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН.**

Диссертация Полиной Мирославы Леонидовны на тему «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО» выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Полина Мирослава Леонидовна, 1975 года рождения, гражданка Российской Федерации в 1999 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ТГМА Минздрава РФ) с присуждением квалификации Врач по специальности «Лечебное дело».

С 1999 по 2000 гг. обучалась в интернатуре на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ТГМА Минздрава РФ, далее – в 2000-2002 гг. – в клинической ординатуре на той же кафедре.

В период с 2005-2008 г – очная аспирантура по специальности Акушерство и гинекология на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

В 2008 г. решением диссертационного совета Д 212.203.01 при РУДН присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, протокол №14 от 25.03.2008 на основании защиты диссертации на тему «Генетические детерминанты гинекологических и маммологических заболеваний» по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Трудовая деятельность: с 2002 по 2004 гг. работала в должности врача акушера-гинеколога в гинекологическом отделении МСЧ №1 г. Тулы.

С 2006 г по настоящее время Полина Мирослава Леонидовна работает в женском центре женского здоровья (г. Москва).

С декабря 2021 года по настоящее время – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Научные руководители:**

– Радзинский Виктор Евсеевич – доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

– Михалева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия), профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, заведующая лабораторией

клинической морфологии «Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Название диссертационного исследования было утверждено на заседании Учёного совета медицинского института РУДН 19 мая 2022 года, протокол № 10.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертация Полиной Мирославы Леонидовны является завершённой самостоятельной научно-квалифицированной работой, которая предлагает решение актуальной задачи: повысить эффективность преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с нарушенными адаптационно-гомеостатическими реакциями эндометрия.

На основе полученных результатов была разработана новая научная идея, которая дополняет современные представления о механизмах, приводящих к имплантационной несостоятельности эндометрия при повторных неудачах ЭКО. Это имеет большое значение для практического здравоохранения и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия, согласно Положению о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденному Ученым советом РУДН протокол УС-1 от 22.01.2024 г.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертант принимал личное участие в обследовании всех пациенток, включенных в диссертационное исследование. Автор лично выкопировала данные из 398 медицинских карт пациенток с повторными неудачами ЭКО, уделив особое внимание 171 пациентке с проведением дополнительного блока обследований. Автор отвечал за достоверность всех первичных данных и осуществлял их анализ, а также интерпретировал полученные результаты. Автор

лично сформулировал выводы, практические рекомендации и научные положения, результаты исследования были отражены в 18 публикациях, которые были размещены как в отечественных, так и международных научных журналах, в списке рекомендованных ВАК России и РУДН, а также включены в базу данных Scopus.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов проведенного исследования**

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Степень достоверности полученных результатов исследования достигнута за счет адекватного объема клинического материала и методов исследования, использования современных статистических методов обработки полученных результатов. Обоснованность результатов исследования подтверждается их успешным практическим использованием в клинической практике; публикациями основных положений диссертационного исследования в рецензируемых научных изданиях, в том числе из перечня рекомендуемых ВАК и РУДН, журналов для публикации материалов по кандидатским и докторским диссертациям, а также в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы» и в работу специалистов ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН.

### **Научная новизна исследования.**

Разработана научная идея, обогащающая концепцию преодоления

повторных неудач ЭКО, ассоциированных с эндометриальным фактором. Получены приоритетные данные, расширяющие представления о реальной частоте, структуре и патогенезе эндометриальных нарушений при бесплодии неясного генеза, трубно-перитонеальном бесплодии, наружном генитальном эндометриозе (I-II стадии), «тонком» эндометрии, хроническом эндометрите. Выявлены предпосылки репродуктивного нездоровья, сочетанные с формированием структурно-метаболических особенностей эндометрия. Показана их детерминированность паттернами, ассоциированными с микробным и вирусным инфицированием биотопов генитального тракта, хирургической травмой и хроническим воспалением эндометрия, снижением адаптационно-гомеостатического потенциала организма (неадекватный уровень в сыворотке крови витамина D). Представлены варианты патоморфологического несоответствия эндометрия в период «окна имплантации» секреторному статусу, выделены морфотипы (диспластический, пролиферативный, хронический эндометрит, секреторный («норма»)). Определен вклад молекулярно-клеточных «поломок» и нарушения микробиома эндометрия в генезе повторных неудач ЭКО при бесплодии различного генеза. Получены новые данные об иммуноопосредованных механизмах нарушений состоятельности периода «имплантационного окна» при заболеваниях эндометрия, доказывающих неоднородность молекулярных сигнатур внутри каждой нозологической формы бесплодия. Выделены фенотипы эндометрия (нарушенного иммунного статуса, хронического воспаления, «нормальный» (секреторный), диспластический, пролиферативный), обусловленные иммунным профилем в период «окна имплантации» (экспрессия в железистом и стромальном компартментах маркеров GM-CSF, TNF- $\alpha$ , BCA1, CXCL16, IL-10, NRF2, TGF- $\beta$ 1). Выявлено несоответствие морфотипов и молекулярных фенотипов эндометрия.

Показано, что гетерогенность иммунного микроокружения и микробиоты эндометрия (лакто-, нелактобациллярный типы (дисбиотический, смешанный)) при различных фенотипах достоверно определяет имплантационную состоятельность микросреды. Представлены молекулярные механизмы адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия в период «окна имплантации», включающие иммунный и рецептивный профиль (экспрессии

эстрогеновых и прогестероновых рецепторов), активность кофакторов рецептивности VDR и HOXA11. Приведены новые данные об основных механизмах формирования полипов и морфофункциональные характеристики микро- и макрополипоидного эндометрия, изолированно и в сочетании с хроническим воспалением. Разработаны модели персонифицированного прогнозирования и ранней диагностики вариантов эндометриальных нарушений при различных формах бесплодия.

Научно обоснованы способы преодоления повторных неудач ЭКО, связанных с эндометриальным фактором, и критерии объективного восстановления имплантационного потенциала.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Разработана, научно обоснована и внедрена в клиническую практику методика прогнозирования и ранней диагностики эндометриальных повреждений, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО. Впервые доказана необходимость расширения объема обследования женщин с бесплодием различного генеза для детализации молекулярно-биологических фенотипов эндометрия, позволяющих верифицировать характер и многоуровневость повреждений. Показано, что недостаточно полноценная на этапе обследования диагностика паттернов эндометриальных нарушений в группах с повторными неудачами ЭКО увеличивает частоту репродуктивных неудач, как и гипердиагностика хронического воспаления в практике, неадекватное лечение (антибактериальная терапия). В противовес этому предложен алгоритм достоверной диагностики хронического эндометрита, его патоморфологических форм.

Показана эффективность комплексного персонифицированного подхода к ведению женщин с повторными неудачами ЭКО, предусматривающего прогнозирование структурно-функциональной несостоятельности эндометрия в период «окна имплантации» на основании выявленных клинических риск-факторов и раннюю диагностику нарушений микросреды матки (микробиома, рецепторного профиля, иммунного микроокружения и ультраструктурных образований (пиноподий)) с учетом персонального риска.

Практическому здравоохранению представлена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с повторными неудачами ЭКО и данные о реальных возможностях улучшения морфофункциональных характеристик и имплантационного потенциала эндометрия на основании имеющихся и перспективных лечебных стратегий.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите**

Представленная Полиной М.Л. диссертационная работа является самостоятельной завершенной научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенных исследований достигнута поставленная цель – повысить эффективность преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с нарушенными адаптационно-гомеостатическими реакциями эндометрия.

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

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 работ, вошли в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК и РUDН, а также 8 — в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Основные опубликованные работы по теме диссертации:

1. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, М.Л. Полина [и соавт.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – С. 71-75.
2. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses / V.E. Radzinsky, I. N. Kostin, Yu. A. Petrov, M.L. Polina [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2017. – 33(sup1). – P.36-40.
3. Хронический эндометрит: современные аспекты / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.24(5). – С.69-74.

4. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98. – №1. – С 27-34.
5. Рациональные методы диагностики типов хронического эндометрита после прерывания беременности у женщин с хроническим пиелонефритом и анемией / Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 42-45.
6. Возможности повышения эффективности лечения хронического эндометрита у женщин с экстрагенитальными заболеваниями / Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 1(69). – 2020. – С.105-108.
7. Программы вспомогательных репродуктивных технологий: клинические исходы и влияние витамина D / Е.Е. Воропаева, Е.Г. Чухнина, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, М.Л. Полина // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2020. – Т.8. – № 3. – С. 29-38.
8. Эффективность оценки экспрессии генов гомеобокса в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, М.Л. Полина [и соавт.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – №3(75). – С.33-37.
9. The Effect of Vitamin D Metabolic Status and Endometrial Immune Patterns on the Outcomes of ART Programs / E.G. Chukhnina, E.L. Kazachkov, M.L. Polina [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2021. – V.11(2). – P.188-196.
10. Molecular predictors of effective implantation and live birth in IVF programs / E.G. Chukhnina, E.L. Kazachkov, E.E. Voropaeva, E.A. Kazachkova, M.L. Polina [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2021. – V.11(4). – P532-537.
11. Особенности микробиома эндометрия бесплодных женщин и его влияние на ремоделирование в фазу «имплантационного окна» / М.Л. Полина, И.И. Витязева, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2022. – №4 (80). – С. 23-28
12. Роль абберрантной экспрессии генов НОХА в генезе гинекологических заболеваний / Е.Г. Чухнина, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2022. – №2. – С. 108-113.



13. Микросреда имплантации при хроническом эндометрите / М.Л. Полина, И.И. Витязева, И.М. Ордянц, М.Г. Лебедева [и соавт.] // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40. – № 3. – С. 10–19.

14. Взаимосвязь типа микробиоты и иммунных ресурсов эндометрия бесплодных женщин в фазу имплантационного окна / М. Л. Полина, Л.М. Михалева, И.И. Витязева, М.Б. Хамошина, И.М. Ордянц, М.Г. Лебедева [и соавт.] // Якутский медицинский журнал. – 2023. – №2 (82). – С. 8-13.

15. Молекулярные сигнатуры эндометрия, ассоциированные с «маточным фактором» бесплодия / М.Л. Полина, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, И.И. Витязева [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 63-73.

16. Иммунологические аспекты нарушений имплантации при маточной форме бесплодия / М.Л. Полина, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, И.И. Витязева [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. Спецвыпуск. – С. 6-17.

17. The Immune Profile of the Endometrium in the “Uterine Factor” of Infertility / M.L. Polina, V.E. Radzinsky, L.M. Mikhaleva, I.I. Vityazeva, M.B. Khamoshina // International Journal of Biomedicine. – 2023. – V.13(4). – P. 255-260.

18. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 72-76.

Полная проверка диссертации на плагиат в Экспертно-аналитическом центре РАН показала, что оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 94,8%.

Диссертация Полиной Мирославы Леонидовны «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Присутствовало на заседании 28 человек. Результаты голосования: «за» – 28 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 10 от 9 февраля 2024 года.

Председатель на заседании:

профессор кафедры акушерства и  
гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН  
доктор медицинских наук, профессор

М.Б. Хамошина

Секретарь:

доцент кафедры акушерства  
и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН  
кандидат медицинских наук

А.Н. Ахматова

Подпись профессора Радзинского В.Е. удостоверяю.

Ученый Секретарь Ученого совета МИ РУДН

кандидат фармацевтических наук, доцент

Т.В. Максимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Министерства науки и высшего образования РФ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 117198, Москва, Миклухо-Маклая, дом 6 Тел. 8 499 137-48-81 [www.rudn.ru](http://www.rudn.ru)