

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего 1-м патолого-анатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Асатуровой Александры Вячеславовны на диссертационную работу Бариновой Эбечи Кебедовны на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность темы выполненной диссертации

Проблема бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, является актуальной и значимой в современной репродуктологии. Многочисленные исследования продемонстрировали негативное влияние аденомиоза на исходы программ ЭКО. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе Cozzolino et al. показано, что у женщин с аденомиозом значительно ниже частота живорождения, клинической и прогрессирующей беременности, а также выше частота самопроизвольных выкидышей по сравнению с пациентками без данного заболевания.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе неблагоприятных исходов, включают нарушение рецептивности эндометрия и изменение перистальтики миометрия вследствие аномалий переходной зоны. По данным обзора Barbanti et al., переходная зона играет ключевую роль в транспорте сперматозоидов, имплантации и плацентации, а ее нарушения могут приводить к бесплодию.

Несмотря на существующие данные о негативном влиянии аденомиоза на фертильность, в литературе продолжается дискуссия относительно эффективности различных методов лечения. В обзоре Szubert et al. обсуждаются медикаментозные и хирургические подходы, однако авторы отмечают

значительное несоответствие между результатами *in vitro* исследований и клинической практикой.

В то же время, некоторые исследования ставят под сомнение универсальность негативного влияния аденомиоза на репродуктивные исходы. Так, в проспективном исследовании Benaglia et al. не выявлено значимого снижения частоты имплантации эмбрионов у бессимптомных пациенток с аденомиозом по сравнению с контрольной группой. А в обзоре Pirtea et al. указывается, что перенос замороженных зуплоидных бластоцист в циклах с эстрадиолом и прогестероном может давать положительные результаты у пациенток с аденомиозом, несмотря на нарушение рецептивности эндометрия.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Бариновой Э.К. на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом», направленное на улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, является актуальным.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Использование современных диагностических, инструментальных методов исследования, а также тщательная статистическая обработка данных позволяет говорить о достаточно высокой степени достоверности полученных в ходе исследования результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации Бариновой Эбечи Кебедовны, обоснованы и достоверны, так как основаны на фактическом материале достаточного для статистического анализа объема и адекватно построенном дизайне исследования.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, независимое, проспективное клинико-морфологическое исследование. Объектом исследования явились женщины с бесплодием, ассоциированным аденомиозом.

Цели и задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют положениям, вынесенным на защиту. Выводы и практические рекомендации

закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.**

Диссертационная работа Бариновой Э.К. выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.**

Диссертационная работа вносит значимый вклад в понимание патогенетических механизмов неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом. Впервые проведено комплексное исследование экспрессии ключевых молекулярных маркеров рецептивности эндометрия (прогестероновые рецепторы, MUC1, пиноподии) и регуляторов клеточного цикла (Cyclin E, BCL6) в период "окна имплантации" у инфертильных пациенток с диффузным аденомиозом.

Полученные данные позволили расширить представления о роли нарушений секреторной трансформации эндометрия в генезе имплантационной несостоятельности при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. Установлено, что задержка секреторной трансформации эндометрия, проявляющаяся снижением экспрессии прогестероновых рецепторов, MUC1 и числа пиноподий на фоне персистенции пролиферативных и апоптотических изменений (повышенная экспрессия Cyclin E и BCL6), является одним из ключевых патогенетических механизмов нарушения рецептивности эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Научно обоснована целесообразность использования комплекса клиничко-анамнестических и иммуногистохимических предикторов для персонафицированной оценки риска неудач имплантации у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Впервые разработаны высокоинформативные математические модели прогнозирования исходов

программ вспомогательных репродуктивных технологий, основанные на комплексном учете клинико-anamnestических факторов и иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия.

Полученные результаты открывают новые перспективы для совершенствования персонализированных подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, на этапе подготовки к программам ВРТ. Предложенная модификация алгоритма обследования пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе, предусматривающая стратификацию на группы риска и углубленную оценку иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия, позволит повысить эффективность лечения бесплодия в данной когорте пациенток за счет профилактики нежелательных эмбриотрансферов.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты проведенного исследования имеют существенное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения. С точки зрения фундаментальной науки, полученные данные вносят значимый вклад в понимание патогенетических механизмов формирования имплантационной несостоятельности эндометрия при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. Выявленные закономерности экспрессии ключевых молекулярных маркеров рецептивности эндометрия и регуляторов клеточного цикла в период "окна имплантации" расширяют представления о роли нарушений секреторной трансформации эндометрия в генезе неудач имплантации при аденомиозе. Полученные результаты открывают новые перспективы для дальнейших исследований, направленных на углубленное изучение молекулярных механизмов нарушения имплантационной восприимчивости эндометрия и поиск новых терапевтических мишеней для повышения эффективности лечения бесплодия у пациенток с аденомиозом.

С практической точки зрения, разработанные математические модели прогнозирования исходов программ ВРТ на основе комплексной оценки клинико-anamnestических и иммуногистохимических предикторов представляют собой ценный инструмент для персонализированного подхода к ведению пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Использование

данных моделей позволит выделять контингент высокого риска неудач имплантации и своевременно проводить углубленное обследование, включая оценку иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия в период "окна имплантации". Это, в свою очередь, даст возможность индивидуализировать тактику ведения пациенток и принимать обоснованные решения о целесообразности проведения эмбриотрансфера в конкретном цикле ВРТ.

Предложенная модификация алгоритма обследования пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе имеет высокую практическую значимость, поскольку позволяет реализовать персонифицированный и предиктивный подход к оказанию медицинской помощи данной категории больных. Внедрение разработанного алгоритма в практическое здравоохранение будет способствовать повышению эффективности лечения бесплодия у пациенток с аденомиозом за счет профилактики нежелательных эмбриотрансферов и улучшения исходов программ ВРТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования не только расширяют фундаментальные представления о патогенезе аденомиоз-ассоциированного бесплодия, но и имеют высокую практическую значимость, открывая новые возможности для совершенствования персонифицированных подходов к ведению пациенток данной категории на этапе подготовки к программам ВРТ.

#### **Оценка содержания работы**

Диссертация выполнена в традиционном стиле в виде монографии и занимает 148 страницы текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и библиографии, содержащей 177 источников. Текст диссертации проиллюстрирован 29 таблицами и 26 рисунками, библиография включает 61 российскую и 116 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям

Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, четко сформулирована цель исследования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В обзоре литературы подробно освещены современные представления о бесплодии и аденомиозе, представлена контраверсионность взглядов ведущих мировых сообществ на этиопатогенез, критерии диагностики и методы лечения. Особое внимание уделено методам оценки рецептивности эндометрия. Исходя из представленного обзора литературы видно, что автор умеет анализировать материал и в полном объеме владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, подробно описаны материалы и методы, использованные в исследовании, а также методы статистической обработки.

В третьей главе отражена клиническая характеристика обследованных пациенток. Выполнен анализ влияния каждого клинико-anamnestического фактора на успех ВРТ у пациенток с аденомиозом. Рисунки и таблицы, которыми проиллюстрирована глава, информативны и наглядны.

В четвертой главе представлены результаты объективных методов исследования, оцениваются особенности морфологии и ИГХ эндометрия пациенток изучаемой когорты. Продемонстрированы отличия в экспрессии маркеров иммуногенеза и рецептивности у фертильных пациенток с аденомиозом и пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне аденомиоза.

В пятой главе представлены модели прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с диффузным аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена обсуждению полученных результатов. Дан подробный анализ полученных автором результатов в сопоставлении с данными и мнениями других исследователей. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов.

Диссертация отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями.

#### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.**

Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%. Научные выводы, положения и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 113 медицинских карт пациенток с диффузным аденомиозом, уделив особое внимание 50 пациенткам с диффузным аденомиозом с самостоятельно реализованной беременностью и 27 пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе и проведя их дополнительные обследования, включая пайпель-биопсию эндометрия. Существенно расширены и углублены имеющиеся сведения о роли локальных нарушений иммуногенеза в патогенезе неудач имплантации у пациенток с аденомиозом.

По материалам диссертации опубликовано 14 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РUDH, 7 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Диссертационная работа Бариновой Э.К. соответствует высокому уровню. Исследование аргументированное и логически завершенное. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Бариновой Эбечи Кебедовны на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии — улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, что соответствует требованиям, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия в соответствии с пунктом 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор Барина Эбеча Кебедовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук, заведующий  
1-м патолого-анатомическим отделением  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
*3.3.2. Патологическая анатомия*

**А.В. Асатулова**

Подпись д.м.н. Асатуровой А.В. «заверяю»  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

**С.В. Павлович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
Телефон: +7 (495) 531-44-44, e-mail: [Secretariat@oparina4.ru](mailto:Secretariat@oparina4.ru)

*18 июля 2024*