

## УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и  
репродуктологии им. Д.О. Отта»,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
\_\_\_\_\_ Коган И.Ю.  
«03» \_\_\_\_\_ 2022 года

## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» о научно-практической значимости диссертации Абитовой Марианны Заурбиевны на тему: «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. - акушерство и гинекология и 3.3.2. - патологическая анатомия.

### **Актуальность темы выполненной диссертации**

Согласно современным статистическим данным, 48 миллионов супружеских пар в мире сталкиваются с проблемами бесплодия. Частота бесплодных браков в Российской Федерации колеблется от 17% до 24% в зависимости от региона, при этом частота эндометриоз-ассоциированного бесплодия неуклонно растет и составляет 35-50%.

Несмотря на многолетнюю историю изучения эндометриоза, остается много дискуссионных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, а также истинных механизмов реализации инфертильности при эндометриозидных

кистах яичников (ЭКЯ). На сегодняшний день не подвергается сомнению факт негативного влияния ЭКЯ на состояние овариального резерва. Однако до сих пор не раскрыты механизмы альтерации и ремоделирования прилежащей овариальной ткани со вторичными изменениями морфофункциональных характеристик фолликулярного аппарата. Остаются дискуссионными вопросы о патогенезе снижения овариального резерва у пациенток с ЭКЯ. Существуют многочисленные контраргументы о времени и необходимости хирургического лечения ЭКЯ, а также влиянии оперативного вмешательства на яичниках на возможность реализации репродуктивной функции в контексте ятрогенного риска.

Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по стратегии лечения генитального эндометриоза [клинические рекомендации МЗ РФ (2020), Глобальный консенсус по стратегии ведения эндометриоза (2013), ESHRE (2022)], в настоящее время единая парадигма ведения пациенток с ЭКЯ не сформирована. Это обуславливает необходимость проведения исследований, которые бы позволили персонализировать тактику лечения в зависимости от индивидуальных рисков развития бесплодия у пациенток с ЭКЯ и вероятности успеха его преодоления в случае выявления заболевания.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В проведенном исследовании получены приоритетные данные, расширяющие представления о патогенетических механизмах снижения овариального резерва при ЭКЯ и вкладе процессов фиброгенеза в стенке ЭКЯ и прилежащей к ней овариальной ткани в формирование бесплодия.

Определена роль структурных и функциональных генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и процессами межклеточных взаимодействий, в изменение морфофункционального состояния яичников.



Впервые применительно к проблематике диссертации результативно использованы морфометрический метод, методика расчета фолликулярной плотности и определение в стенке ЭКЯ экспрессии генов, регулирующих процессы ЭМП и межклеточных взаимодействий (*WNT4, TGFB1, ESR1, ESR2, PGR, VDR, GREB1, VEZT, HDAC1, FNI*).

В исследовании подтверждена научная гипотеза о зависимости вероятности преодоления бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, от количественных и качественных характеристик фолликулярного аппарата (фолликулярная плотность, содержание дегенеративных форм фолликулов).

Определены предикторы и разработаны математические модели прогнозирования риска развития бесплодия при ЭКЯ и успеха его преодоления с учетом персональных клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Предложен персонифицированный подход к выбору тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватно построенным дизайном исследования, достаточным количеством клинического материала и не вызывает сомнений. Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны. Обработка данных и интерпретация результатов, полученных в ходе исследования, произведена с использованием современных методов статистического анализа, включая построение прогностических моделей с помощью бинарной логистической регрессии и дискриминантного анализа.

Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследований получены на сертифицированном оборудовании, показана

воспроизводимость результатов, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: аппарат гистологической проводки тканей фирмы «Leica Biosystems», Германия, светооптический микроскоп «Leica DM4500» (Leica Microsystems, Германия), совмещенный с видеокамерой Leica DFC450HD-C и программное обеспечение Leica Application Suite (LAS, Version 4.9.0), цифровой сканер Nikon Super Coolscan 8000 ED в программе управления Nikon Scan 3., иммуногистостейнер Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США).

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, в полной мере соответствуют цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из задач и полученных результатов, полученных на каждом этапе исследования.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**  
Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 3.1.4. - акушерство и гинекология (п. 1, п. 4) и 3.3.2. - патологическая анатомия (п. 2, п. 3).

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

В диссертационной работе Абитовой Марианны Заурбиевны установлены генетические и патоморфологические детерминанты патогенеза бесплодия при ЭКЯ. Доказана их взаимосвязь с биохимическими, ультразвуковыми, а также с морфологическими параметрами оценки овариального резерва. Автором описаны предполагаемые механизмы снижения овариального резерва у пациенток изучаемой когорты.

Практическую значимость исследования подтверждают разработанные математические модели прогнозирования риска infertility при ЭКЯ и успеха ее преодоления с учетом персональных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Предложенный алгоритм персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с односторонними ЭКЯ, в основу которого легли вышеперечисленные математические модели,



позволяет рационально маршрутизировать женщин в зависимости от репродуктивных планов и состояния овариального резерва.

### **Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 124 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 29 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений. Библиографический список включает 168 источников литературы, 22 отечественных и 146 зарубежных. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

**Во введении** научно обоснована актуальность и обозначена степень разработанности избранной темы, обоснованы цель и задачи, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, представлены положения, сформулированы положения, выносимые на защиту. Также представлены внедрение результатов исследования, личный вклад автора и публикации по теме диссертационной работы.

**Первая глава** состоит из 3 подглав и традиционно включает обзор литературы «Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему». Подробно представлен анализ мировой литературы о проблеме бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников, рассмотрены дискуссионные вопросы. Основной акцент сделан на поиске потенциальных генетических и молекулярно-биологических предикторов снижения овариального резерва и реализации инфертильности у больных с эндометриоидными кистами яичников. Представленный обзор свидетельствует, что автор в полном объеме владеет изучаемой научной темой и демонстрирует способность к анализу и обобщению материала.

**Вторая глава** «Методология и методы исследования» состоит из 2 подглав, проиллюстрирована 1 рисунком и 1 таблицей. Представлены дизайн

исследования, критерии включения и исключения из исследования, описаны методики лабораторного, молекулярно-генетического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Главу завершает описание методов статистического анализа.

**Третья глава** посвящена характеристике обследованных пациенток. Глава проиллюстрирована 5 рисунками и 6 таблицами. В главе отражен клинико-anamnestический, социальный, соматический и гинекологический статусы обследуемых пациенток. С использованием метода отношения шансов выявлены и приведены значимые клинико-anamnestические факторы, связанные с высоким риском развития бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ.

**Четвертая глава** «Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток изучаемой когорты» состоит из 2 подглав, иллюстрированных 3 рисунками и 2 таблицами, представляет собой результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведена сравнительная оценка ультразвуковых данных (количество антральных фолликулов, остаточный объем яичника с пораженной стороны, объем яичника с контрлатеральной стороны) и биохимических маркеров (уровень АМГ) состояния овариального резерва у пациенток исследуемых групп. В главе также приводятся результаты молекулярно-генетического исследования экспрессии во фрагментах стенок ЭКЯ генов, участвующих в гормональной регуляции, контроле функциональной и пролиферативной активности ткани яичника (*ESR2*, *GREB1*, *PGR*, *VDR*), а также структурных и функциональных генов, отвечающих за реализацию процессов эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточные взаимодействия (*WNT4*, *TGFBI*, *FNI*, *VEZT*, *HDAC1*). Автором показано, что у инфертильных женщин в стенке ЭКЯ имеет место более высокая экспрессия мРНК структурных и функциональных генов, участвующих в реализации ЭМП: в сравнении с пациентками с сохраненной фертильностью, экспрессия *WNT4* оказалась выше в 2,8 раза, *TGFBI* – в 1,2 раза, *FNI* – в 1,7 раза, *VEZT* – в 1,3 раза.



**Пятая глава** «Результаты морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследований» состоит из 3 подглав, проиллюстрирована 12 рисунками и 5 таблицами. Микрофотографии гистологического и иммуногистохимического исследований высокого качества, представленные таблицы информативны. Корректно оформлены подписи к рисункам с указанием методов окраски и увеличения. По каждой из подглав сформулированы четкие и обоснованные выводы. Следует отметить, что по совокупности патоморфологических исследований, цифровой микроскопии и морфометрии, выполненных на высоком научно-методическом уровне, вторая специальность – 3.3.2. – патологическая анатомия обоснована, и ее правомочность не вызывает сомнений.

**Шестая глава** «Научное обоснование одного из механизмов снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников» посвящена поиску корреляционных взаимосвязей между иммуногистохимическими, молекулярно-генетическими особенностями тканевых образцов стенок ЭКЯ и маркерами овариального резерва с целью расширения представлений о патогенезе редукции фолликулярного пула и прогнозировании возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с ЭКЯ. Глава иллюстрирована 2 рисунками и 2 таблицами. На основании результатов корреляционного анализа диссертант предполагает, что имеющиеся в стенке кисты нарушения рецепторного статуса и aberrantная экспрессия генов, участвующих в пролиферативной активности и фиброгенезе, реализуются и в прилежащей овариальной ткани, приводя к редукции фолликулярного пула, что, возможно, служит триггером реализации инфертильности.

**В седьмой главе** «Математическое прогнозирование риска бесплодия, возможности его преодоления и научное обоснование персонализированного выбора тактики ведения пациенток с односторонними эндометриоидными кистами яичников» представлены 3 подглавы, 3 рисунка и 3 таблицы, отражающие подробный анализ представленных данных. На основании выявленных в ходе исследования

клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных с учетом патоморфологических особенностей ЭКЯ разработаны четыре математические модели по прогнозированию риска infertility и возможностям ее преодоления. Эти модели легли в основу алгоритма дифференцированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

**Глава «Обсуждение»** является аналитическим итогом диссертационной работы. Детально представлены собственные результаты, проведена оценка с клинических позиций, сопоставление с данными и мнением других авторов. Глава изложена в дискуссионном плане с корректными ссылками на литературные источники.

Представленные в **заключении** выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных данных и отражают задачи исследования. Объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения гинекологии и репродуктивной хирургии ГБУЗ города Москвы «ГКБ им. Н.Э. Баумана ДЗМ» и патологоанатомического отделения ГБУЗ города Москвы «ГКБ№31 ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН.

Считаем целесообразным внедрение результатов работы в практическую деятельность других медицинских организаций и учреждений. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебном процессе системы высшего медицинского образования и последиplomного образования, а также для разработки информационных материалов и продолжения научных



исследований по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология и 3.3.2. – патологическая анатомия.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет. В время прочтения диссертационной работы возник ряд вопросов, которые нисколько не уменьшают значимость проведенного исследования, а только подчеркивают интерес к нему.

#### **Вопросы в порядке дискуссии:**

1. С чем связана высокая частота верификации фиброза овариальной стромы у инфертильных пациенток с ЭКЯ по сравнению с фертильными женщинами?
2. Как Вы расцениваете преобладание экспрессии ER над PR в стромальном компартменте эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ и выраженную aberrантную экспрессию генов в фрагментах стенок ЭКЯ по сравнению с группой фертильных женщин?


#### **Заключение**

Диссертационная работа Абитовой Марианны Заурбиевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии – повышение эффективности преодоления бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников путем разработки алгоритма персонифицированного выбора тактики ведения пациенток.


Диссертация Абитовой Марианны Заурбиевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология и 3.3.2. – патологическая анатомия, согласно п 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного

Ученым советом РУДН, протокол №12 от 23.09.2019 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология и 3.3.2. – патологическая анатомия. Отзыв о научно-практической значимости диссертации Абитовой Марианны Заурбиевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников» заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» «02» ноября 2022 (протокол № 9).

Руководитель отдела гинекологии и эндокринологии  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4 – акушерство и гинекология)  
профессор РАН


 Ярмолинская  
Мария Игоревна

Заведующий отделом патоморфологии  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»  
доктор медицинских наук  
(3.1.4 – акушерство и гинекология,  
3.3.2 – патологическая анатомия)

 Толибова  
Гулрухсор Хайбуллоевна

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской М.И. и доктора медицинских наук Толибовой Г. Х. «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
кандидат медицинских наук

 Пачулия  
Ольга Владимировна

« 03 » ноября 2022 года



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3  
Телефон: +7 (812) 679-55-51

Адрес электронной почты: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)