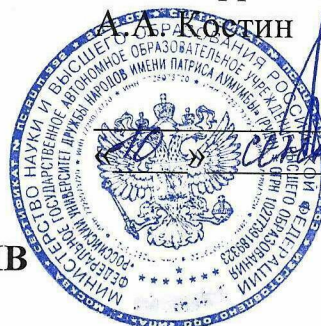


УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор
по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации — федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о научно-практической ценности диссертационной работы Ляхова Андрея Валерьевича на тему: «Особенности применения вспомогательных репродуктивных технологий при лечении пациенток с бесплодием неясного генеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

При лечении так называемого «бесплодия неясного генеза» (БНГ) из-за его нередкой резистентности к лечению с применением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с собственными ооцитами перед специалистами-практиками всегда возникает вопрос: является ли оправданным «стартовое» применение стандартной процедуры с собственным генетическим материалом или предпочтительно сразу начинать использование ооцитов донора (программу ЭКО-ОД). В особенности остро такой вопрос встает в ситуациях, если попытки ЭКО оплачиваются за счет средств ОМС, т.е. когда считается недопустимым «разбазаривание» ограниченного бюджета на «стартовые» попытки лечения с весьма сомнительным шансом наступления беременности. Вот почему поиск надежных диагностических критериев, которые помогали бы в определении оптимальной тактики ведения процедуры ЭКО у лиц с БНГ,

подразумевающий, либо допустимость «стартового» использования собственных ооцитов, либо исходное безальтернативное применение ооцитов донора на сегодняшний день является актуальным и подлежит дальнейшему изучению. Именно получение фактического материала при решении указанной проблемы обуславливает несомненную актуальность выполненной диссертационной работы Ляхова Андрея Валерьевича.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Данная диссертационная работа является первым исследованием в нашей стране и в мире, в котором было изучено влияние аномалий сразу нескольких (девяти) генов из групп OOMD/PREMBL/TGF β у лиц с БНГ на результаты выполнения программ ЭКО с собственными ооцитами в до- и посттрансферном периоде. На основании полученных данных диссертанту удалось доказать, что оценка генетического статуса по генам группы OOMD/PREMBL/TGF β у лиц с БНГ позволяет прогнозировать, насколько успешным может быть использование обычной процедуры ЭКО с собственным генетическим материалом. То есть диссертантом было продемонстрировано, что у лиц с аномалиями изученных генов нет шансов на успех ЭКО с собственными ооцитами, отражаемый показателем частоты наступления клинической беременности. Это наблюдение означает целесообразность «стартового использования программы ЭКО с ооцитами донора при лечении лиц с БНГ при обнаружении у них отклонений от «идеального» генетического портрета по генам группы OOMD/PREMBL/TGF β .

Здесь следует подчеркнуть, что в рамках выполненной работы впервые был составлен «эталонный» («референсный») генетический портрет по генам OOMD/PREMBL/TGF β у лиц «идеальной» группы, т.е. у тех пациенток, у которых на практике по факту удалось наблюдать 100% эффективность ЭКО с собственными ооцитами при его однократном использовании. Составление

такого портрета «идеальных» пациенток по генам OOMD/PREMBL/TGF β имеет исключительно важное практическое значение. Данное положение аргументируется тем, что установленные диссертантом референсные значения, отображающие генетические особенности «идеальных» пациенток, могут быть использованы и другими исследователями в качестве норматива при молекулярно-генетических исследованиях у больных с самыми разными вариантами бесплодия, т.е. не только с БНГ. Это может иметь большое практическое значение для случаев, когда у инфертильной пациентки помимо какой-то очевидной причины бесплодия (например, трубного фактора) присутствует еще и эмбриональный фактор, связанный с аномалиями изученных диссертантом генов. Нельзя исключить, что именно такие пациентки (т.е. с наличием эмбрионального фактора в дополнение к той или иной очевидной причине бесплодия) ухудшают статистику успешного использования стандартного ЭКО с собственным генетическим материалом при лечении любых вариантов бесплодия с казалось-бы точно идентифицированными причинами инфертильности.

Научно-практическая значимость работы для науки и практики

Диссертантом убедительно обоснована целесообразность выполнения молекулярно-генетического исследования генов OOMD/PREMBL/TGF β у всех пациенток с БНГ на предмет их соответствия «эталонному» генетическому портрету, полученному от лиц «идеальной» группы. Женщинам с БНГ с отклонениями от «идеального» генетического портрета, имеющим аномалии генов OOMD/PREMBL/TGF β , по мнению диссертанта целесообразно рекомендовать программу ЭКО с донорскими ооцитами. Лишь только при соответствии указанному генетическому портрету при лечении БНГ допустимо и финансово оправдано «стартовое» применение ЭКО с собственными ооцитами. Данный методологический подход улучшает шанс благоприятного наступления и вынашивания беременности до 8%, а также

снижает материальные затраты в случаях неудач процедуры ЭКО до полной стоимости минимум одной попытки ЭКО.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы и аргументированы достаточным клиническим материалом, полученным при обследовании 1006 инфертильных женщин оптимального репродуктивного возраста. При этом диссертантом были выделены основная группа лиц с БНГ и контрольная группа женщин с трубно0перитонеальным фактором бесплодия (ТПБ), насчитывавшие соответственно 58 (исследуемая группа) и 314 пациенток (контрольная группа). Количество наблюдений позволяло автору делать статистически подтверждаемые заключения при сопоставлении результатов, получаемых в контрольной и основной группах, а также в исследуемой группе между пациентками с наличием или отсутствием генетических аномалий изученных генов. Важно отметить, что в основе полученных результатов лежат данные современных методов диагностики (в том числе молекулярно-генетических) и лечения с применением процедуры ЭКО с собственными ооцитами пациентки, а также современные статистические методы обработки полученных результатов. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-6». Различия между сравнивавшимися группами по анализируемым количественным или качественным признакам (критерий Колмогорова-Смирнова, критерий Стьюдента, критерий Пирсона (χ^2 -тест)) во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (п. 1, 4, 5, 6).

Оценка содержания диссертации

Текст работы занимает 102 машинописные страницы. Иллюстративный материал содержит 9 таблиц и 12 рисунков. Библиографический список включает 185 источников, из которых 29 представлены на русском и 156 – на английском языках.

Глава «Введение» аргументировано обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» приводит современные данные, характеризующие инцидентность БНГ, его предполагаемые этиологические факторы и сведения об эффективности его лечения. Особое внимание автор уделяет характеристике молекулярно-генетических отклонений, имеющих вероятную связь с эмбриональным фактором infertility у лиц с БНГ.

Большое количество анализируемых сообщений (185 источников) означает, что автор достаточно глубоко вникал в суть разбираемых вопросов, а также подчеркивает сложность рассматриваемых в диссертации проблем и многообразие существующих мнений, связанных с этиологией и диагностикой БНГ.

В главе «Материал и методы исследования» дано описание критериев включения в исследование и порядка выполнения работы, приводится необходимая информация об использованных клинических и эмбриологических методах исследования. Особенно подробно описываются диагностические молекулярно-генетические методы, применявшиеся для

оценки состояния генов OOMD/PREMBL/TGF β , которые были необходимы для решения основных задач диссертационного исследования. Также представлена исчерпывающая информация о характере использованной терапии, в рамках которой практиковали стандартную процедуру ЭКО с собственными ооцитами и переносом эмбрионов в свежих циклах.

В главе «Результаты исследования» представлены данные об инцидентности БНГ в общем потоке обследованных инфертильных женщин оптимального репродуктивного возраста, проходивших лечение в МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского в период выполнения диссертационного исследования. Обращает внимание, что БНГ диагностируется достаточно редко (с частотой всего лишь 5,8% в общей когорте инфертильных пациенток не старше 35 лет). Этот факт косвенно подтверждает высокий профессионализм специалистов отделения репродукции, не допускающих гипердиагностику БНГ из-за элементарного недообследования лиц, страдающих бесплодием.

Диссертантом также приводятся данные сравнительных исследований лиц с наличием и отсутствием аномалий генов н OOMD/PREMBL/TGF β , у которых уточнялись:

- особенности гипотизарной гормональной регуляции репродуктивной системы;
- состояние овариального резерва и чувствительности к гонадотропиновой стимуляции;
- эмбриологические показатели, отражающие активность созревания ооцитов, частоту их правильного оплодотворения и частоту бластуляции;
- эффективность имплантации переносимых эмбрионов (оцениваемой по частоте подтверждаемой биохимической беременности на 14-й день после переноса эмбрионов);

- успешность постимплантационного развития эмбрионов до срока подтверждения клинической беременности на 28-й день после переноса эмбрионов.

Важно отметить, что проведенная итоговая оценка эффективности ЭКО по показателю частоты наступления беременности (ЧНБ) у пациенток с БНГ показала крайне негативное влияние на исходы наличия аномалий тестируемых генов OOMD/PREMBL/TGF β .

В главе «Обсуждение результатов исследования» даются комментарии к полученным результатам и проводится их сопоставление с сообщениями других авторов, оценивающих частоту БНГ, достигающую показателей до 40% и рассматривавших различные аспекты данного вида бесплодия. В ней обобщены материалы предыдущих глав, подробно изложено авторское осмысление и интерпретация полученных данных, глава изложена в дискуссионном стиле. Представленный материал обобщает и связывает воедино собранные данные, что позволяет рассматривать выполненную работу как завершенное исследование, успешно решившее актуальную научно-практическую проблему.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Все этапы научного исследования были выполнены автором лично: выбор темы, формулировка цели и задач исследования, ретроспективный анализ медицинских карт «профильных» (отвечающих критериям включения в исследование) больных, сбор проб крови с последующим выполнением молекулярно-генетического тестирования выделенной ДНК методом ионного полупроводникового секвенирования, статистическая обработка полученных данных, а также их интерпретация.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертация заканчивается шестью выводами и четырьмя практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике репродуктологических центров, использующих в своей практике технологию ЭКО.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертационной работы

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Публикационная деятельность и внедрение результатов диссертационного исследования

В рамках диссертационного исследования опубликовано четыре научные работы, из которых три размещены в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Есть отдельные редакционные неточности и неудачные выражения, которые не затрудняют понимания содержания работы.

Заключение

Диссертационная работа Ляхова Андрея Валерьевича является завершенным научным трудом, в котором освещены критерии, определяющие

оптимальную тактику применения ЭКО у лиц с БНГ. Работа полностью отвечает требованиям п.7 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ляхов Андрей Валерьевич достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Ляхова А.В. «Особенности применения вспомогательных репродуктивных технологий при лечении пациенток с бесплодием неясного генеза» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН (протокол № 1 от 31.08.2026 г.).

Отзыв составили:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор (3.1.4. Акушерство и гинекология)



А.С. Гаспаров

Директор медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru