

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
Стаценко Михаил Евгеньевич

«15» мая 2023г.



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Актуальность темы выполненной диссертации

Проблема бесплодия в последнее время вызывает серьезную озабоченность и пристальное внимание, а многочисленные исследования и мета-анализы подчеркивают ее растущую распространенность и негативные социальные и экономические последствия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодием страдает до 186 миллионов пар во всем мире. Более того, недавний мета-анализ выявил высокий уровень распространенности женского бесплодия среди населения - 46,3%. Между тем, в Российской Федерации распространенность женского бесплодия, по оценкам ряда авторитетных источников, составляет от 17,2% до 24%. Эти данные подчеркивают настоятельную необходимость устранения факторов, способствующих росту распространенности бесплодия. Эксперты в данной области признают значительные медицинские и социальные последствия этой

проблемы, а также необходимость по повышению осведомленности и разработке эффективных мер по ее решению.

Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительное количество попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по-прежнему остаются неудачными. После переноса эмбрионов более чем 70% женщин так и не удается забеременеть. Повторные неудачи имплантации (ПНИ) определяются как случаи 3-х неудачных попыток селективного переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет, и 2-х — у женщин 35 лет и старше, при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности. Хотя было выявлено множество факторов, вовлеченных в реализацию данного состояния, в большинстве случаев основные причины и механизмы неизвестны, поэтому вариантов диагностики и лечения практически нет.

ПНИ остаются "черным ящиком" репродукции ввиду сложностей идентификации причин данной патологической дисрегуляции. Сообщается о различных возможных причинах ПНИ, в основном многофакторных, эндометриальных и идиопатических. Идиопатические ПНИ, вызванные аномальным перекрестным взаимодействием между эмбрионом и эндометрием, остаются главным вопросом и требуют детального изучения, так как ни методов диагностики, ни методов преодоления, применимых в рутинной практике до сих пор нет.

Таким образом, диссертационная работа Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза», направленная на улучшение исходов лечения бесплодия, обусловленного маточным фактором, является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

В исследовании изучен вклад иммунологических детерминант в патогенез повторных неудач имплантации (ПНИ) у пациенток с маточным бесплодием, установлены морфофункциональные закономерности иммуногенеза эндометрия на этапе пролиферации и "окна имплантации". В исследовании выявлены клинические, анамнестические и иммуногистохимические предикторы ПНИ и разработаны две эффективные модели, позволяющие персонализированно прогнозировать риск неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты на основе выявленных факторов риска. Результаты исследования могут быть использованы в рутинной клинической практике с целью улучшения исходов программ ВРТ. В ходе исследования доказано преимущество комбинированного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию и

воздействие электроимпульсными токами, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных результатов у пациенток исследуемой когорты.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича представляет собой безупречный научный труд, не вызывающий сомнений в обоснованности содержащихся в нем положений, выводов и рекомендаций. Это связано, прежде всего, с тщательно исходно разработанным дизайном исследования, которым автор руководствовался в ходе выполнения работы. Усилия автора по установлению достоверности результатов заслуживают похвалы, а современные статистические методы и объем морфологических и ИГХ исследований подтвердили достоверность полученных выводов.

Проведенное автором диссертационное исследование позволило сформулировать статистически значимые положения, выводы и рекомендации, на которые можно опираться с целью предупреждения неудач имплантации в программах ВРТ. Использованные статистические методы обеспечили надежность и точность полученных результатов, заложив прочную перспективу для будущих исследований в этой области. В ходе проспективного этапа исследования автор самостоятельно проанализировал результаты обследований 57 женщин с повторными неудачами имплантации.

Первый этап был представлен открытым проспективным наблюдением. В результате анализа 973 историй болезни пациенток с бесплодием маточного генеза за период 2017–2021 гг. были отобраны 57 пациенток, соответствовавших критериям включения/исключения, они составили основную группу женщин с ПНИ. Группу сравнения на первом этапе составили 30 пациенток с бесплодием маточного генеза, соответствующие критериям включения и исключения, но без ПНИ в анамнезе, успешно преодолевшие бесплодие с первой или второй попытки ЭКО и ПЭ. В результате статистической обработки массива полученных данных были определены значимые клинико-анамнестические, морфологические и ИГХ предикторы ПНИ, с учетом которых были построены математические модели прогнозирования неудач имплантации. Автором для создания модели, предсказывающей вероятность определённого исхода, был использован метод логистической регрессии. На втором этапе было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование. Методом рандомизации пациентки основной группы первого этапа (n=57) были стратифицированы на две подгруппы, что позволило оценить эффективность комплексного лечения пациенток с ПНИ в сравнении с монотерапией.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Автором получены аргументированные данные и сделаны обоснованные выводы, которые согласуются с целью и задачами работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

На основании научных результатов исследования Орехова Романа Евгеньевича практические рекомендации успешно используются в рутинной практике на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав.кафедрой — член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ректор — д.ю.н. проф. О.А. Ястребов), а также в клинике «Мать и дитя» Кунцево и Клиническом госпитале Лапино «Мать и дитя» ООО «Хавен» (ген. директор — Б.А. Коноплев, главный врач женского центра клиники — к.м.н. Д.П. Камилова, главный врач Клинического госпиталя Лапино — к.м.н. Е.И. Спиридонова).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Орехова Романа Евгеньевича, имеющие целью улучшение исходов лечения пациенток с рецидивирующими неудачами имплантации путём разработки персонифицированной программы прогнозирования, представляют как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, являются актуальными и современными. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное практическое значение для решения актуальных проблем клинической гинекологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 24 таблицами и 27 рисунками. Библиография включает 186 источников, из которых 17 публикаций представлены отечественными источниками, а 169 – иностранными. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении научно обоснована актуальность и значимость разработанной темы, перспективная научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, четко сформулирована цель, изложенные

задачи соответствуют цели работы, подробно освещены материалы и методы исследования.

В обзоре литературы подробно раскрыты современные подходы отечественных и зарубежных исследователей к проблеме неудач имплантации, её неоднозначность и контраверсионность, ясно обозначено отсутствие решения данной проблемы в современной гинекологии. Ореховым Романом Евгеньевичем полностью раскрыта тема диссертации, обосновано направление исследований, формулировка цели (улучшение исходов преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза) и задач исследования. Обзор литературы демонстрирует полный охват автором изучаемой научной проблемы и свидетельствует о его умении анализировать материал.

Вторая глава представляет собой подробное изложение материалов и методов диссертационного исследования. Следует подчеркнуть, что аргументировано сформулированы критерии включения и исключения. Использование современных методов статистического анализа и объем проведенных исследований подтверждают достоверность полученных выводов.

Третья глава представлена подробным анализом клиничко-анамнестических характеристик групп обследованных пациенток в зависимости от возраста, анамнеза жизни, наличия соматических и гинекологических болезней, результатов диагностических исследований. После расчёта отношения шансов (ОШ) были выявлены ключевые клиничко-анамнестические факторы риска неудач имплантации у инфертильных пациенток с ПНИ в анамнезе.

В четвертой главе подробно отражены результаты патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Проведено исследование маркеров иммуногенеза и рецептивности в эндометрии как механизм неудач имплантации при бесплодии маточного генеза. Выявлены особенности экспрессии регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов эндометрии в периоды пролиферации и «имплантационного окна», что позволило оценить их вклад в неудачи имплантации при бесплодии маточного генеза в отсутствие структурных аномалий матки.

В пятой главе представлены разработанные математические модели с использованием клиничко-анамнестических и иммуногистохимических критериев. На основании полученных данных были обнаружены 5 анамнестических предикторов, которые вошли в разработанную математическую Модель 1, которая продемонстрировала чувствительность и специфичность соответственно 80,0% и 80,7%.

В результате сравнительного анализа результатов морфологического и ИГХ исследований, выполненных в «окне имплантации», были выявлены прогностически значимые маркеры повторных неудач имплантации: плотность пиноподий ($\mu\text{м}^{-2}$), MUC1, ER α железы, ER α строма, PR-AB железы, PR-AB строма (%), CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD56+ (клетки). На их основании методом бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогнозирования вероятности успешной имплантации в программе ЭКО с ПЭ, в которую вошли 5 предикторов (Модель 2), которая продемонстрировала чувствительность 96,7% и специфичность 91,2%.

Шестая глава посвящена оценке эффективности комплексной терапии, которая включала циклическую гормональную терапию и воздействие синусоидальными модулированными токами. Комплексное лечение продемонстрировало высокую эффективность преодоления бесплодия в сравнении с традиционной терапией: частота успешной имплантации среди получивших комплексное лечение выше в 2,6 раза, частота наступления клинической беременности — в 2,5 раза, частота живорождения — в 3,2.

Седьмая глава посвящена обсуждению результатов, в которой обобщены материалы предыдущих глав, подробно изложены авторское осмысление и интерпретация полученных данных. Глава изложена в дискуссионном стиле. В результате прочтения диссертации формируется впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, демонстрирующем умение формулировать и решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Автор внес основной вклад в выбор темы диссертационной работы, непосредственно участвовал во всех этапах работы, от постановки цели и формулирования задач до обобщения результатов исследования и написания публикаций. Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%.

Данное диссертационное исследование является значительным вкладом в область репродуктивной медицины, поскольку в нем установлены важные клинические, морфологические и иммуногистохимические предикторы повторной имплантационной неудачи у пациенток с маточным бесплодием. Благодаря тщательному анализу, исследование расширяет понимание этиологии и преобладающей роли местной иммунологической дисрегуляции в патогенезе ПНИ.

Одним из наиболее значимых результатов исследования является выявление иммунологических детерминант как основной причины бесплодия у пациенток с ПНИ без структурных аномалий матки. Исследование также

подчеркивает решающую роль местного иммуногенеза у пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ, что позволяет лучше понять причину неудачи имплантации.

Кроме того, в ходе исследования был разработан новый алгоритм ведения пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ, который значительно повышает частоту имплантации, клинической беременности и живорождения. Предложенный алгоритм статистически значимо повышает частоту имплантации в 2,6 раза, клинической беременности в 2,5 раза и живорождения в 3,2 раза. В целом, данное диссертационное исследование дает ценное представление о патогенезе ПНИ у пациенток с маточным фактором бесплодия и предлагает многообещающий новый подход к ведению этих пациенток, что в конечном итоге приведет к улучшению клинических результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Орехова Романа Евгеньевича в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогической деятельности для обучения студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, полученные результаты отражены в 12 обзорных и оригинальных статьях в российских и зарубежных журналах, в том числе 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 4 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science, и 3 патентах на изобретения.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, которая содержит новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение исходов лечения бесплодия маточного генеза после неудач имплантации в анамнезе, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

согласно п. 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», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019г.

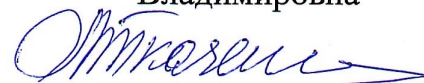
Отзыв на кандидатскую диссертацию Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения» обсужден на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

«15 » мая 2023 года (протокол № 4)

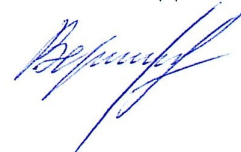
Д.м.н, профессор, Заслуженный врач РФ , профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава . России, доктор медицинских наук, профессор (3.1.4. - акушерство и гинекология)

Заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент (3.1.33. – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия)

Ткаченко Людмила
Владимировна



Вершинин Евгений
Геннадьевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, дом 1)
Тел. +7 (8442) 38-50-05
E-mail: post@volgmed.ru
Web-сайт: <https://www.volgmed.ru/>