

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза», 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.

По разным данным, примерно у 40-50% всех пар, обращающихся за медицинской помощью из-за неспособности зачать ребенка, установить конкретную этиологию и патогенез бесплодия невозможно, а попытки преодолеть бесплодие заканчиваются в более чем 70% случаев повторными неудачами имплантации (ПНИ). На протяжении десятилетий исследователи заняты изучением ПНИ, однако они до сих пор остаются в значительной степени необъяснимыми. В связи с этим преодоление ПНИ представляется разнообразным и сложным и требует новых исследований, способных установить отдельные патогенетические звенья у данных пациенток.

ПНИ — это комплексная проблема, обусловленная многими физиологическими и молекулярными механизмами, включающими динамическое взаимодействие эндометрия и бластоцисты. Наиболее важными из них являются механизмы восприимчивости эндометрия, децидуализации, инвазии трофобласта и nidации бластоцисты. Точный многофакторный патогенез ПНИ остается неясным, хотя многие исследования предполагают связь между дисбалансом уровня гормонов, нарушениями ангиогенных и иммуномодулирующих факторов, определенными генетическими полиморфизмами и возникновением ПНИ. Эти исследования проводились в маленьких выборках, а результаты противоречивы в разных группах.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость поиска этиологии, дополнительных диагностических методов, а также методов преодоления бесплодия с целью персонализации тактики ведения пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

Исследование, выполненное диссертантом, сделало возможным реализацию эффективного подхода, с целью повышения эффективности преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

Применяемые стандарты доказательной медицины свидетельствуют об эффективности предложенных методов диагностики и ведения пациенток с ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. Независимые друг от друга лабораторные данные обследований подверглись многофакторному анализу.

Диссертантом сформулирована принципиально научная идея, что позволило углубить научное знание о вкладе иммунологических детерминант в патогенез ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. Особенного внимания заслуживают установленные диссертантом морфофункциональные закономерности иммуногенеза эндометрия в фазу пролиферации и в период "окна имплантации" данных пациенток.

На основании проведенного глубокого анализа Орехова Романа Евгеньевича были разработаны две математические модели с целью дифференциации женщин, позволяющая реализовать персонализированный подход по определению тактики лечебно-профилактических мероприятий для практикующего врача с учетом оценки риска неудачи имплантации.

Диссертационное исследование также позволило доказать преимущество комбинированного метода лечения, который включает циклическую гормональную терапию и воздействие электроимпульсными токами. Было доказано, что такой подход позволяет преодолеть бесплодие и улучшить репродуктивные результаты у пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

Автореферат и опубликованные работы отражают научные положения и результаты диссертации. Основные результаты диссертационной работы размещены в 12 печатных работах, из которых 12 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 5 работ - в иностранных изданиях и 1 - в журнале, входящем в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

Ценность диссертационной работы для науки и практики очевидна. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам и подтверждают положение, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний и вопросов к оформлению автореферата нет.

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича на тему «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, выполненной на высоком уровне и полностью 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, 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 № 12 от 23 сентября 2019 г., а диссертант заслуживает присуждения 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.

Главный врач муниципального
бюджетного учреждения
здравоохранения города Сочи
"Городская поликлиника № 1",
доктор медицинских наук,
профессор _____

Гордон Кирилл Владиславович

02.06.2023

Подпись доктора медицинских наук Гордона К.В. удостоверяю.

Наталия



Сидяченская О.С.

г. Сочи, ул. Кавказская 24
т. +7 (862) 264-7479

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Орехова Романа Евгеньевича на тему: «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза», 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.

Частота наступления беременности после одного цикла ЭКО и переноса эмбрионов варьирует и, по разным данным, не превышает 40%. Однако даже в очень успешных клиниках многие пары неоднократно терпят неудачу. В клинических протоколах Минздрава РФ 2019 года «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации» и 2021 года «Женское бесплодие» подобная клиническая ситуация определяется как «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» и относят к ней случаи 3-х неудачных попыток селективного (eSET или eDET) 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. Неудача имплантации может быть связана либо с материнскими факторами, либо с эмбриональными. Одной из сложных клинических ситуаций, при которой невозможно выявить нарушений с помощью УЗИ и ГСГ, является локальная дисрегуляция иммунитета, что часто протекает бессимптомно или сопровождается лишь легкими нарушениями.

Дисрегуляция иммунитета может снижать рецептивность эндометрия и стать причиной бесплодия, поскольку у данных пациенток эндометрий характеризуется аномальными лимфоцитарными соотношениями и, следовательно, абберантным эндометриальным микроокружением. неизвестное клиническое значение локальных нарушений иммунитета требуют дальнейшего изучения.

Важно отметить, что к настоящему времени лечение бесплодия маточного генеза остается проблематичным и представляет собой весьма сложную, но одновременно важную задачу. В современной научной литературе описано большое разнообразие способов лечения таких пациенток, но большинство из этих методик дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. Таким образом, в настоящее время отсутствует метод лечения маточного бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, эффективность и безопасность которого была бы доказана в качественных исследованиях с мощной выборкой. Предлагаемые лечебно-диагностические подходы не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм ведения пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью.

На основании вышеизложенного следует заключить, что тема данного исследования актуальна, его результаты востребованы в клинической практике. Цель исследования: улучшить исходы преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения.

В целом цель и задачи исследования сформулированы четко и по существу, каждая последующая задача вытекает из предыдущей, сопровождается выводами. Дизайн диссертационного исследования адекватно спланирован, материал, методы, результаты логично изложены.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автор обосновал вклад клиничко-анамнестических факторов в развитие ПНИ, в нарушение рецептивности и имплантации у пациенток изученной когорты. На основании полученных результатов были дополнены имеющиеся сведения о вкладе иммунологических детерминант в патогенез ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. В ходе исследования выявлены морфофункциональные закономерности иммуногенеза эндометрия в фазу пролиферации и в период "окна имплантации" данных пациенток.

В исследовании также определены клиничко-анамнестические и иммуногистохимические предикторы ПНИ у пациенток исследуемой когорты. Была успешно продемонстрирована эффективность прогнозирования риска повторных неудач имплантации. В исследовании продемонстрировано значение иммуногистохимических маркеров uNK-клеток, Т-хелперных клеток различных популяций и маркера адгезии в период "окна имплантации" для выявления группы высокого риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза. Соискатель разработал и научно обосновал метод модификации комплексной терапии, включив в нее циклическую гормональную терапию и электроимпульсную терапию.

Достоверность результатов данной диссертационной работы подтверждена современными диагностическими методиками и объемом проведенного исследования, позволяющими обеспечить статистически значимые положения, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Автореферат дает ясное представление о работе в целом, об использованных методах исследований, их результатах и выводах, о научно-теоретической и научно-практической ценности авторского исследования. Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы нет.

Диссертационная работа Орехова Романа Евгеньевича на тему «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии — улучшение исходов преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, 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, в соответствии

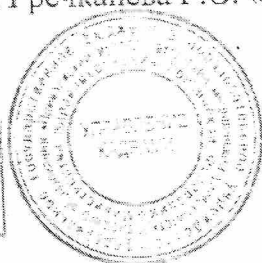
с пунктом 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН № 12 от 23 сентября 2019 г., а диссертант заслуживает присуждения 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.

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры акушерства и гинекологии (14.01.01)
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России _____ Г.О. Гречканев

«25» 05 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Гречканева Г.О. «заверяю»



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Телефон: 8(831) 422-12-50, e-mail: kanc@pimunn.net

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Значительная часть супружеских пар во всем мире страдает от бесплодия. К распространенным причинам женского бесплодия относятся нарушения овуляции, нарушения, связанные с маточными трубами, маточный генез и идиопатическое бесплодие. Хотя вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в последние годы стремительно развиваются, причины и методы лечения повторных неудач имплантации (ПНИ) продолжают волновать репродуктологов.

Накопленные данные прояснили, что большинство предполагаемых этиологических факторов не имеют доказательной базы для обобщенного применения, предложенного соответствующими обществами. Этиология ПНИ в настоящее время в большинстве случаев объясняется дисфункцией эмбриона и/или эндометрия, однако причины также разделяют на несколько факторов, а именно: анатомия, иммунология, дисбиотическая микробиота, необъяснимые причины и т.д. Множество исследований описывают некоторые из основных методов лечения, включая повреждение эндометрия, хорионический гонадотропин человека, мононуклеарные клетки периферической крови и богатую тромбоцитами плазму, однако до сих пор нет общепринятых протоколов преодоления бесплодия у пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость поиска этиологии, дополнительных диагностических методов, а также методов преодоления бесплодия с целью персонализации тактики ведения пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и по существу, каждая последующая задача вытекает из предыдущей, сопровождается выводами. Дизайн диссертационного исследования адекватно спланирован, материал, методы, результаты логично изложены.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Диссертантом разработана принципиально научная идея, что позволило сделать революционные выводы о вкладе иммунологических детерминант в патогенез ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. Особенного внимания заслуживают установленные диссертантом морфофункциональные закономерности иммуногенеза эндометрия в фазу пролиферации и в период "окна имплантации" данных пациенток.

В исследовании установлены клиничко-anamнестические и иммуногистохимические предикторы ПНИ у пациенток исследуемой когорты. В ходе исследования были разработаны две эффективные модели для прогнозирования риска ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. Первая модель основана на данных анамнеза женщин, а вторая - на иммуногистохимических предикторах.

Кроме того, исследование доказало преимущество комбинированного метода лечения, который включает циклическую гормональную терапию и воздействие электроимпульсными токами. Было доказано, что такой подход позволяет преодолеть бесплодие и улучшить репродуктивные результаты у пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

В рамках исследования использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые подробно описаны в диссертации. Патоморфологические и иммуногистохимические исследования проводились с использованием сертифицированного оборудования, полученные результаты признаны воспроизводимыми. Достоверность полученных результатов статистически подтверждена. Достоверность полученных результатов также подтверждена микрофотографиями высокого качества, по которым четко можно визуализировать отличия локального иммуногенеза пациенток изучаемой когорты.

Ценность диссертационной работы для науки и практики очевидна. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам

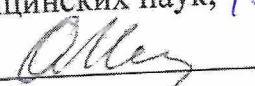
и подтверждают положение, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний и вопросов к оформлению автореферата нет.

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича на тему «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, выполненной на высоком уровне и полностью 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, 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 № 12 от 23 сентября 2019 г., а диссертант заслуживает присуждения 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.

Заместитель директора по научной работе

ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»

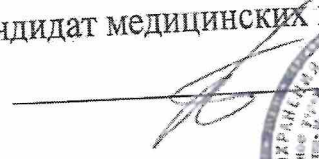
МЗ РФ, доктор медицинских наук, (3.1.4)

доцент  Мелкозерова Оксана Александровна

Подпись доктора медицинских наук Мелкозеровой О.А. удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»,

МЗ РФ, кандидат медицинских наук

 Бычкова Светлана Владимировна

02.06.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации



Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1
Тел. 8 (343) 371-00-78;
E-mail: omm@niiomm.ru;
Сайт: niiomm.ru
« _ » _____ 2023г.