

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Зуева Владимира Михайловича на диссертационную работу 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

Повторные неудачи имплантации (ПНИ) являются одной из основных проблем в репродукции человека. В связи с тем, что ПНИ рассматриваются как явление неоднородное, до сегодняшнего дня не существует единой международной дефиниции данной клинической ситуации. Однако общепринято считать, что ПНИ определяются как "невозможность достижения клинической беременности после переноса не менее четырех эмбрионов хорошего качества в течение минимум трех свежих или замороженных циклов у женщины в возрасте до 40 лет". 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. Из-за разнообразия определений ПНИ данные о распространенности довольно ограничены.

ПНИ являются тяжелым бременем как для медицинских работников, так и для супружеских пар. Медицинские работники вынуждены прибегать к

вспомогательным методам репродукции с довольно низким процентом успеха, в то время как пары испытывают психологический стресс, не говоря уже о финансовом давлении из-за повторных циклов. В связи с этим медицинским работникам крайне необходимо дать новые инструменты, направленные на улучшение репродуктивных результатов.

В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики, профилактики и программы восстановления репродуктивной функции женщин с маточным фактором бесплодия в отсутствие структурных аномалий матки.

И несмотря на то, что в литературе появляется все больше подходов, претендующих на роль «Святого Грааля» в лечении идиопатических ПНИ, преодоление данной клинической ситуации остается нерешенной проблемой. Большинство из описанных способов лечения маточной формы бесплодия дискуссионны и требуют дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Орехова Романа Евгеньевича на тему «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза», направленное на улучшение репродуктивных исходов пациенток с маточной формой бесплодия в отсутствие структурных аномалий матки, является чрезвычайно актуальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационное исследование позволило сделать научно обоснованные выводы о вкладе иммунологических детерминант в патогенез ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. В ходе исследования выявлены морфофункциональные закономерности дефектного иммуногенеза эндометрия в фазу пролиферации и в период "окна имплантации" пациенток изучаемой когорты.

В исследовании также определены клиничко-anamнестические и иммуногистохимические предикторы ПНИ у пациенток исследуемой когорты. Была успешно продемонстрирована эффективность прогнозирования персонального риска повторных неудач имплантации. В исследовании показано

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.

В ходе исследования были разработаны две эффективные модели для прогнозирования риска ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза. Первая модель основана на анамнестических предикторах, а вторая — на иммуногистохимических. Обе модели показали многообещающие результаты, которые могут помочь врачам в ведении пациенток с маточной формой бесплодия.

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 исследуемой когорты.

Полученные результаты имеют далеко идущие последствия для репродуктивной медицины, а разработанные эффективные модели для прогнозирования риска ПНИ у пациенток с бесплодием являются ценным инструментом для клиницистов. Предложенный в исследовании подход к лечению бесплодия у пациенток с маточным генезом является новым и перспективным направлением для будущих исследований в этой области.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В диссертации Орехова Романа Евгеньевича представлены научные положения, выводы и рекомендации, обоснованные грамотным исследовательским дизайном. Обоснованность этих положений вытекает из всестороннего анализа проблемы и аргументированного объема выборочного материала, собранного в группах наблюдения.

Для проведения 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. Кроме того, использовались современные приборы и специализированные программы анализа, что еще больше повышает достоверность полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют целям и задачам исследования и подкреплены обоснованными научными доказательствами. Собранные для исследования данные систематизированы в табличном формате с использованием Microsoft Office Excel 2016, статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета IBM SPSS Statistics v.26, разработанного корпорацией IBM.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Орехова Романа Евгеньевича 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).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ПНИ, страдающих бесплодием маточного происхождения, использование которого позволяет повысить ($p < 0,05$) частоту имплантации в 2,6 раза, частоту наступления клинической беременности – в 2,5 раза и живорождения – в 3,2 раза.

На основании полученных в ходе работы результатов сформулирован ряд предложений для внедрения их в клиническую практику: на этапе планирования ЭКО и ПЭ целесообразно стратифицировать пациенток с

бесплодием маточного происхождения (при отсутствии структурных аномалий матки) на группы риска. При высоком риске будущей повторной неудачи имплантации пациентке рекомендуется углублённое обследование с оценкой морфофункционального состояния эндометрия в период «окна имплантации» и дополнительное прогнозирование риска повторной неудачи имплантации на основании предложенной математической модели. При высоком персональном риске повторных неудач имплантации улучшение репродуктивных исходов (наступление беременности и живорождение) у пациенток с маточным генезом бесплодия в отсутствие структурных аномалий матки может быть достигнуто комплексным лечением, включающим циклическую гормонотерапию и воздействие электроимпульсными токами.

Оценка содержания работы

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича выполнена в традиционном монографическом стиле и занимает 128 страниц машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и библиографии, содержащей 186 источников. В тексте представлено 24 таблицы и 27 рисунков, библиография включает 17 российских и 169 зарубежных публикаций. Язык работы лаконичен и научен, имеет четкую и логичную структуру, диссертация соответствует требованиям ВАК и Российского университета дружбы народов.

Во введении устанавливается значимость и актуальность темы исследования, подчеркивается ее теоретическая и практическая значимость, формулируется цель исследования, определяется его объем. В нем также представлен подробный обзор материалов и методов, использованных в исследовании.

В обзоре литературы рассматривается современное состояние исследований в области имплантационной недостаточности, выделяются различные подходы и точки зрения отечественных и зарубежных

исследователей. Диссертация Орехова Романа Евгеньевича выявляет пробелы и несоответствия в существующей литературе и обосновывает необходимость дальнейших исследований. В ней также обозначены направление исследования и задачи диссертации, демонстрирующие аналитические способности и навыки критического мышления автора.

Во второй главе представлено подробное описание материалов и методов, использованных в исследовании. В главе подчеркивается использование современных методов статистического анализа и проведенных обширных исследований, что повышает обоснованность и надежность полученных результатов.

В третьей главе анализируются клинико-anamnestические характеристики изученных групп пациенток с акцентом на возраст, анамнез жизни, соматические и гинекологические заболевания, результаты диагностики. В главе определены основные клинические и анамnestические факторы риска неудачной имплантации у бесплодных пациенток с ПНИ.

Глава 4 посвящена результатам патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования. В ходе исследования изучаются маркеры иммуногенеза и рецептивности в эндометрии, а также экспрессия лимфоцитов различных популяций в фазу пролиферации и период "окна имплантации". Исследование выявляет вклад этих факторов в неудачи имплантации в случаях маточного бесплодия.

В главе 5 разрабатываются математические модели, основанные на клинических, анамnestических и ИГХ-критериях. В главе определены пять анамnestических предикторов, которые включены в разработанную математическую модель 1, демонстрирующую высокую чувствительность и специфичность. В главе также представлен сравнительный анализ результатов морфологических и ИГХ исследований, проведенных в период "окна имплантации", выявляющий прогностически значимые маркеры клинической ситуации повторных неудач имплантации с построением Модели 2.

В главе 6 оценивается эффективность комплексной терапии, включающей циклическую гормональную терапию и воздействие синусоидальными модулированными токами. Исследование показывает, что комплексное лечение более эффективно в преодолении бесплодия по сравнению с обычной терапией, что приводит к более высоким показателям успешной имплантации, клинической беременности и живорождения.

В седьмой главе дается всестороннее обсуждение полученных результатов, обобщаются материалы, рассмотренные в предыдущих главах, и приводится подробный анализ и интерпретация данных. Глава написана в стиле дискуссии и демонстрирует зрелость автора как исследователя и клинициста, подчеркивая его способность формулировать и решать актуальные научные проблемы и концептуально оценивать полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 57 пациенток репродуктивного возраста. Проведена курация 57 женщин с верифицированным диагнозом бесплодие маточного генеза, обратившихся за помощью в центр репродуктивной медицины.

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.

Получены приоритетные данные, существенно обогащающие концепцию диагностики и персонализации тактики ведения пациенток с маточным фактором бесплодия. Определены клиничко-анамнестические и ИГХ предикторы ПНИ. Разработаны математические модели, позволяющие выявлять группы риска неудач имплантации при переносе эмбрионов в когорте пациенток с бесплодием маточного генеза в отсутствие структурных аномалий матки. Доказаны преимущества комплексного подхода к терапии пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ, включающего циклическую

гормонотерапию и воздействие электроимпульсными токами. Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ПНИ, страдающих бесплодием маточного происхождения, использование которого позволяет повысить ($p < 0,05$) частоту имплантации в 2,6 раза, частоту наступления клинической беременности – в 2,5 раза и живорождения – в 3,2 раза.

По материалам диссертации опубликовано 12 обзорных и оригинальных статей 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, получены 3 патента на изобретения.

Диссертационная работа Орехова Р. Е. 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 Орехова Романа Евгеньевича на тему «Эффективность преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения» 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 П 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.

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология),

профессор

Зуев Владимир Михайлович

Подпись Зуева Владимира Михайловича удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский университет)

доктор медицинских наук,

профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, г. Москва ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2

Тел. 8 (499)-248-05-53

e-mail: rektorat@sechenov.ru

«15» мая 2023г.