

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Куликовой Натальи Геннадьевны 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

Значительная часть супружеских пар во всем мире страдает от бесплодия. К распространенным причинам женского бесплодия относят нарушения овуляции, нарушения, связанные с маточными трубами, нарушения анатомии матки, а также идиопатическое бесплодие. Хотя вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в последние годы стремительно развиваются, причины и методы лечения повторных неудач имплантации (ПНИ) остаются дискуссионными. Частота имплантации у женщин, проходящих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), может варьироваться от 25% до 40% в зависимости от протокола переноса эмбрионов, а около 10% пациенток страдают ПНИ.

В изучении этиологии ПНИ в настоящее время основное внимание уделяют дисфункциональному взаимодействию между эмбрионом и эндометрием. Исследования, проведенные в последние годы, позволяют предположить, что локальные иммунологические отклонения могут способствовать нарушению имплантации и таким образом объяснить возникновение ПНИ, однако механизмы, лежащие в основе этих нарушений не изучены.

Существующие на сегодняшний день варианты терапии, включающие «скретчинг» эндометрия, моноклеарные клетки периферической крови и

богатую тромбоцитами плазму (PRP) демонстрируют противоречивые результаты. ПНИ – это постоянная проблема в ВРТ, которая является бременем как для медицинских работников, так и для бесплодных пар.

Вышеизложенное позволяет рассматривать 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, как своевременное и актуальное.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Использование современных диагностических, инструментальных методов исследования, а также тщательная статистическая обработка данных позволяет говорить о достаточно высокой степени достоверности полученных в ходе исследования результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации Орехова Романа Евгеньевича, обоснованы и достоверны, так как основаны на фактическом материале достаточного для статистического анализа объема и адекватно построенном дизайне исследования.

Исследование предусматривало два этапа. Первый этап был представлен открытым проспективным обсервационным диагностическим исследованием. На втором этапе было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование. Объектом исследования явились женщины с ПНИ в анамнезе, обратившиеся с целью преодоления бесплодия в клинику «Мать и дитя» Кунцево.

Одной из задач первого этапа диссертационного исследования было выявление статистически значимых клинико-анамнестических факторов риска ПНИ на основании медицинских данных женщин изучаемой когорты. Еще одной задачей первого этапа исследования явился поиск патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров неудач

имплантации в эндометрии в фазе пролиферации и в фазе секреции пациенток с ПНИ. Основной задачей второго этапа диссертационного исследования была оценка эффективности комплексного лечения пациенток с ПНИ, включающего использование циклической гормональной терапии в сочетании с электроимпульсными токами, в сравнении с монотерапией.

Цели и задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют положениям, вынесенным на защиту. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

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).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

В результате анализа результатов ИГХ анализа биоптатов эндометрия, автором исследования иммунологическую дисрегуляция была выявлена как ключевая причина повторной неудачи имплантации (ПНИ) у пациенток с бесплодием маточного генеза в отсутствие структурных аномалий матки.

Исследование подчеркивает важность местного иммуногенеза у пациенток с маточным бесплодием и ПНИ, что позволяет лучше понять патофизиологию имплантационной недостаточности эндометрия у пациенток в программах ЭКО. Кроме того, в исследовании предложен инновационный алгоритм ведения пациенток с ПНИ и маточным фактором бесплодия, который значительно повышает частоту имплантации, клинической беременности и живорождения.

В целом, исследование имеет значительные последствия для ведения пациенток с ПНИ, а его результаты способны повысить показатели

успешности вспомогательных репродуктивных технологий. Оно представляет собой значительный вклад в область репродуктивной медицины и предлагает многообещающий новый подход к ведению пациентов с ПНИ и маточным бесплодием.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное автором исследование позволило разработать и предложить для практического применения в здравоохранении алгоритм, который показал значительное улучшение частоты имплантации в 2,6 раза, клинической беременности в 2,5 раза и живорождения в 3,2 раза ($p < 0,05$).

Данные, полученные в ходе исследования, позволили предложить стратифицировать пациенток с бесплодием маточного генеза при отсутствии структурных аномалий матки на группы риска при планировании ЭКО и ПЭ. Такая стратификация позволяет применять персонализированные планы лечения для пациенток с высоким риском повторных неудач имплантации. Для таких пациенток рекомендуется углубленное обследование с оценкой морфофункционального состояния эндометрия в период окна имплантации в сочетании с дополнительным прогнозированием риска повторной неудачи имплантации на основе предложенной математической модели.

Более того, в случаях, когда существует высокий персональный риск повторных неудач имплантации, доказано, что сочетание циклической гормональной терапии и воздействия электрических импульсных токов улучшает репродуктивные результаты, такие как беременность и живорождение, для пациенток с маточным генезом бесплодия при отсутствии структурных аномалий матки.

Следует отметить, что пересмотренный алгоритм предлагает более эффективный подход к ведению пациенток с бесплодием маточного происхождения с акцентом на персонализированное лечение и стратификацию риска. Предложенный алгоритм лечения и предложенные математические модели предоставляют медицинским работникам ценные инструменты для

улучшения результатов лечения пациенток и повышения общего качества оказываемой помощи.

Оценка содержания работы

Диссертация Орехова Романа Евгеньевича выполнена в традиционном стиле в виде монографии и занимает 128 страниц 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. Текст диссертации проиллюстрирован 24 таблицами и 27 рисунками, библиография включает 17 российских и 169 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, четко сформулирована цель исследования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования. Представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, подробно описаны материалы и методы, использованные в исследовании, а также методы статистической обработки.

В обзоре литературы подробно освещены современные представления о ПНИ, представлена контраверсионность взглядов ведущих мировых сообществ на этиопатогенез, критерии диагностики и методы лечения. Особое внимание уделено методам оценки имплантационного потенциала эндометрия. Исходя из представленного обзора литературы видно, что автор умеет анализировать материал и в полном объеме владеет изучаемой научной проблемой.

Во третьей главе отражена клиническая характеристика обследованных пациенток. Выполнен анализ влияния каждого клинико-анамнестического фактора на развитие ПНИ. Рисунки и таблицы, которыми

проиллюстрирована глава, информативны и наглядны. В заключении главы перечислены все выявленные клинико-анамнестические факторы риска ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза.

Четвертая глава представляет собой собственные результаты патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования. Продемонстрированы отличия в экспрессии маркеров иммуногенеза и рецептивности в эндометрии в фазу пролиферации и в период "окна имплантации". Исследование выявляет вклад этих факторов в неудачи имплантации в случаях маточного бесплодия.

В пятой главе разрабатываются и демонстрируются прогностические модели, основанные на клиническо-анамнестических и ИГХ предикторах.

Шестая глава посвящена оценке эффективности 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.

Седьмая глава диссертационного исследования посвящена обсуждению полученных результатов. Дан подробный анализ полученных автором результатов в сопоставлении с данными и мнениями других исследователей. Полученные результаты рассмотрены с Позиции современных научных взглядов.

Диссертация отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

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.

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.

Существенно расширены и углублены имеющиеся сведения о роли локальной иммунологической дисрегуляции в патогенезе имплантационных нарушений у пациенток с бесплодием маточного генеза.

Разработаны математические прогностические модели, позволяющие стратифицировать пациенток с бесплодием маточного происхождения по степени риска повторных неудач имплантации и персонифицировать тактику их ведения в программах ЭКО.

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 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 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», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН № 12 от 23 сентября 2019 г., а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология и 3.1.33. – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

«15» мая 2023г.

Заведующая кафедрой физиотерапии
ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы», профессор, доктор
медицинских наук (3.1.33.
Восстановительная медицина,
спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и
физиотерапия)



**Куликова
Наталья Геннадьевна**

Учёный секретарь Учёного Совета
ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы», доцент, кандидат
медицинских наук



**Доготарь
Олеся Александровна**