

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке

ГБУЗ МО МОНИИАГ

им. академика В.И. Краснопольского,

доктор медицинских наук, профессор

РАН

Зароченцева Нина Викторовна

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А
тел.: (495) 624-50-12

« 18 » _____ 2024 г.



ОТЗЫВ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» о научно-практической значимости диссертации Бариновой Эбечи Кебедовны на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной диссертации

Проблема бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, является актуальной и значимой в современной репродуктивной медицине. Многочисленные исследования продемонстрировали негативное влияние аденомиоза на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Так, систематический обзор и мета-анализ Vercellini et al., 2020г. показал снижение частоты наступления клинической беременности на 28% у женщин с аденомиозом по сравнению с женщинами без данной патологии. Nirgianakis et al., 2019 г. также отметили снижение частоты наступления

клинической беременности и повышение частоты выкидышей у пациенток с аденомиозом после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих неблагоприятных исходов, активно изучаются, и согласно данным последних лет включают нарушение перистальтики матки, изменение ангиогенеза и хроническое воспаление в зоне соединения, однако многие аспекты этой проблемы остаются загадкой. Хирургические вмешательства, направленные на лечение аденомиоза, показали неоднозначные результаты в отношении улучшения фертильности. Ретроспективное когортное исследование Kishi et al. 2019 г., продемонстрировало потенциальную пользу лапароскопической аденомиомэктомии для молодых женщин (<39 лет) с неудачами ЭКО в анамнезе. Однако этот положительный эффект не наблюдался у женщин старшего возраста (>40 лет).

Несмотря на имеющиеся данные, существует значительная вариабельность эффективности лечения бесплодия, ассоциированного с аденомиозом из-за различий в дизайне исследований и диагностических критериях аденомиоза. Dueholm, 2022, подчеркнул необходимость стандартизации диагностических критериев и систем классификации для лучшей оценки степени заболевания и ответа на лечение. Кроме того, новые данные свидетельствуют о том, что объем матки может играть роль в прогнозировании успеха ЭКО у женщин с аденомиозом. Zhang et al., 2022 г. установили, что больший объем матки (>8 недель гестации) связан с более высокой частотой выкидышей и более низкой частотой живорождения в циклах ЭКО.

Таким образом, диссертационная работа Бариновой Э.К. на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом», направленная на улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, является актуальной и современной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Научная новизна проведенного исследования заключается в углублении и расширении современных представлений о патогенетических механизмах

нарушений имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом. Впервые проведена комплексная оценка экспрессии белков Cyclin E, BCL-6, MUC1 и прогестероновых рецепторов в эутопическом эндометрии инфертильных пациенток с диффузным аденомиозом в период "окна имплантации", что позволило выявить новые молекулярные маркеры, ассоциированные с нарушениями рецептивности эндометрия, которые являются триггером неудач при ЭКО.

Установлено, что ключевым механизмом нарушений имплантационной состоятельности эндометрия у пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе является задержка секреторной трансформации, характеризующаяся снижением числа пиноподий, экспрессии MUC1 и прогестероновых рецепторов на фоне повышения экспрессии белков Cyclin E и BCL6, ответственных за персистенцию пролиферативных и апоптотических нарушений.

Впервые выявлены клиничко-анамнестические и иммуногистохимические предикторы риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, что создает предпосылки для персонифицированного подхода к ведению данного контингента женщин на этапе планирования беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Разработаны высокоинформативные математические модели прогнозирования риска неудач имплантации, основанные на комплексной оценке клиничко-анамнестических факторов и иммуногистохимических маркеров, позволяющие с высокой точностью предупредить нежелательные эмбриотрансферы у пациенток изучаемой когорты.

Полученные результаты и выводы вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о молекулярных механизмах имплантационной несостоятельности эндометрия при аденомиозе и открывают новые перспективы для разработки персонифицированных терапевтических стратегий, направленных на улучшение исходов программ вспомогательных

репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация Бариновой Эбечи Кебедовны 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 при ведении пациенток с бесплодием при аденомиозе. Использованные статистические методы обеспечили надежность и точность полученных результатов, заложив прочную перспективу для будущих исследований в этой области.

Для достижения поставленной цели и решения задач было проведено комплексное исследование, включающее ретроспективный и проспективный этапы. В исследование были включены 113 пациенток репродуктивного возраста (24-43 года), разделенные на три группы: I группа (n=53) - инфертильные пациентки с диффузной формой аденомиоза и неудачами имплантации в анамнезе, II группа (n=30) - женщины с диффузным аденомиозом без нарушений фертильности, группа сравнения (n=30) - условно-здоровые женщины с реализованной репродуктивной функцией.

На ретроспективном этапе проведен анализ данных первичной медицинской документации с целью выявления клинико-анамнестических факторов риска неудач имплантации у женщин с аденомиозом. Проспективный этап включал углубленное обследование 87 пациенток (I группа - 27, II группа

- 30, группа сравнения - 30), которым выполнялась пайпель-биопсия эндометрия в период "окна имплантации" (на 7-й день после овуляции) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала. Оценивались морфологическое состояние эндометрия, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, MUC-1, CD138, CD56, BCL-6, Cyclin E.

Полученные данные были использованы для построения математических моделей прогнозирования персонального риска неудач имплантации и преодоления бесплодия с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с аденомиозом.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась тщательным формированием групп исследования с учетом строгих критериев включения и исключения, применением современных высокоинформативных методов исследования (ультразвуковая диагностика, гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия), а также адекватной современной статистической обработкой данных с использованием методов математического моделирования – бинарно-логистической регрессии (оценка достоверности осуществлялась с использованием: критериев Стьюдента, Колмагорова – Смирнова; Манна-Уитни и Шапиро-Уилка)

Таким образом, материалы и методы исследования полностью соответствуют поставленным задачам и обеспечивают достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

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

Диссертационная работа Бариновой Э.К. 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

Результаты диссертационного исследования, имеющие целью улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, 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. В работе научно обоснован комплексный персонифицированный предиктивный подход к ведению пациенток с бесплодием и аденомиозом с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, а также предусматривающий стратификацию пациенток на группы риска по прогнозированию неудач ВРТ. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, страдающих аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе на этапе оказания медицинской помощи до использования ВРТ, что позволяет предупредить нежелательные попытки эмбриотрансферы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Бариновой Э.К. построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 148 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 29 таблицами и 26 рисунками. Библиография включает 177 источников, из которых 61 публикация представлена отечественными источниками, а 116 – иностранными. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логистическую 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 бесплодия при аденомиозе, её неоднозначность и контраверсионность, ясно обозначено отсутствие решения данной проблемы в современной гинекологии. Бариновой Э.К. полностью раскрыта тема диссертации, обосновано направление исследований, формулировка цели (улучшить исходы лечения бесплодия при аденомиозе) и задач исследования. Обзор литературы демонстрирует полный охват автором изучаемой научной проблемы и свидетельствует о его умении анализировать материал.

Вторая глава представлена подробным описанием дизайна исследования, критериев включения и исключения из исследования, описаны материалы и методы, использованные в исследовании, а также методы статистической обработки.

Третья глава представлена подробным анализом клинико-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 клинико-анамнестические факторы риска неудач имплантации при аденомиозе.

В четвертой главе подробно отражены результаты патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Продемонстрированы отличия в экспрессии маркеров рецептивности и иммуногенеза в эндометрии у фертильных и бесплодных пациенток с аденомиозом. Исследование выявляет вклад этих факторов в развитие повторных неудач имплантации при аденомиозе.

Пятая глава посвящена моделям прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с диффузным аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе, на основании ROC-анализа построены высокочувствительные и специфичные модели прогнозирования успешности имплантации на основании клинико-анамнестических факторов и иммуногистохимических критериев.

Шестая 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 внесла основной вклад в выбор темы диссертационной работы, непосредственно участвовала 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%.

Диссертационное исследование Бариновой Э.К. позволило по-новому взглянуть на проблему бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, и обосновать необходимость персонифицированного подхода к прогнозированию неудач имплантации у данной категории пациенток. Используя сочетание клинико-анамнестических, морфологических и иммуногистохимических методов исследования, были выявлены новые предикторы риска неудач имплантации и разработаны высокоинформативные математические модели прогнозирования, позволяющие с высокой точностью предупредить нежелательные эмбриотрансферы. Доказано, что ключевыми механизмами нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации являются задержка секреторной трансформации, снижение числа пиноподий и экспрессии MUC1 и прогестероновых рецепторов на фоне повышения экспрессии белков Cyclin E и BCL6. Кроме того, установлена значимость клинико-анамнестических факторов, таких как хронический эндометрит, внутриматочные оперативные вмешательства, гиперплазия эндометрия без атипии и дисменорея, в прогнозировании неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, что подчеркивает практическую значимость проведенного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Бариновой Э.К. 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 специальности и содержанию диссертации, полученные результаты отражены в 14 обзорных и оригинальных статьях в российских и зарубежных журналах, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РUDН, 7 – в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Бариновой Эбечи Кебедовны на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии — улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия 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 РUDН УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор Баринова Эбеча Кебедовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв о кандидатской диссертации Бариновой Эбечи Кебедовны на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом» обсужден на собрании научных сотрудников и врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

13 мая 2024 года, протокол № 17

Рецензенты:

Главный научный сотрудник
отделения оперативной гинекологии с
онкогинекологией и дневным стационаром
ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

Щукина Н.А.

Руководитель патологоанатомического
отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ
им. акад. В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук

Баринова И.В.

Подписи профессоров Щукиной Натальи Алексеевны и Бариновой Ирины Владимировны под рецензией ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского в качестве ведущей организации по диссертационной работе Бариновой Э.К. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом» удостоверяю

Ученый секретарь ГБУЗ
МО МОНИИАГ им. акад.
В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук

Никольская И.Г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а
Тел. +7-495-625-63-17;
E-mail: mz_moniia@mosreg.ru;
Сайт: moniia.ru