

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента  
Мелкозеровой Оксаны Александровны на диссертационную работу  
Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления  
бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с  
использованием физических методов лечения», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология**

Прогрессивное развитие репродуктивной медицины, гинекологии, акушерства, аккумулируя новейшие научные достижения и самые революционные идеи современной биологии и медицины, не повлияло на высокую частоту бесплодия и ранних репродуктивных потерь. До 15% супружеских пар в Российской Федерации бесплодны. Каждая пятая желанная беременность заканчивается ее самопроизвольным прерыванием.

Структурное состояние полости матки и функциональное состояние эндометрия, адекватная его трансформация в течение менструального цикла являются значимыми предикторами репродуктивного успеха, необходимыми для успешной имплантации, наступления и вынашивания беременности.

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

В мировой медицине продолжается поиск маркеров рецептивности эндометрия, которые позволили бы в клинической практике оценивать функциональную готовность или степень повреждения эндометрия, а также прогнозировать успех репродуктивных программ и управлять процессами их эффективности.

Лечение гипоплазии эндометрия для преодоления барьера неудач имплантации остается нерешенной проблемой. Большинство из описанных

способов лечения маточной формы бесплодия дискутабельны и требуют дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

По данным современных исследований, результативность комбинированной гормональной терапии не превышает 45%. Применение гормона роста, по данным литературы, увеличивает частоту имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%), но сопряжено с рисками развития пролиферативной и онкологической патологии.

В литературе представлены отдельные публикации, описывающие увеличение толщины эндометрия, повышение частоты имплантации (с 7,94 до 11,67%) и наступления клинической беременности (с 20 до 44,12%) при использовании аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, однако объем выборки проведенных исследований пока недостаточен для убедительности доказательств метода.

Эффективность скретчинга эндометрия доказана в крупных мета-анализах (2019, 2020 г) только у женщин с повторными неудачами имплантации, а эффективность использования колониестимулирующего фактора в лечении гипоплазии эндометрия на сегодняшний день остается недоказанной.

Очевидно, что большинство предложенных в настоящее время методик лечения гипоплазии эндометрия требуют дальнейшего изучения эффективности и безопасности в масштабных многоцентровых исследованиях.

В отечественной литературе описаны сведения об эффективности физиотерапии (ФТ) в составе комплексного лечения гипоплазии эндометрия, в том числе в аспекте улучшения репродуктивных исходов. В зарубежных источниках данные об эффективности ФТ в гинекологии крайне ограничены. В связи с этим, на сегодняшний день недостаточно оснований для соответствия данного метода лечения критериям Evidence Based Medicine.

Перспективный метод электролечения — интерференцтерапия, ведущая роль в лечебном действии которой принадлежит увеличению периферического кровообращения, в настоящее время пока не имеет достаточной доказательной базы, что диктует необходимость накопления данных и проведения дальнейших исследований высокого качества.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения», направленное на улучшение репродуктивных исходов пациенток с маточной формой бесплодия на фоне эндометриальной гипоплазии, является чрезвычайно актуальным.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Лагутиной Елены Владимировны, вытекает из грамотно выстроенного дизайна исследования, позволяющего комплексно проанализировать проблему, и аргументированного объема выборки материала в группах наблюдения.

В рамках диссертационного исследования подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследований получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов, использованы современные приборы и специализированные программы анализа.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам исследования, являются научно обоснованными. Исходный материал систематизирован в табличном формате в программе Microsoft Office

Excel 2018, статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Автором получены аргументированные данные и сделаны обоснованные выводы, которые согласуются с целью и задачами работы.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Лагутиной Елены Владимировны 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 данной работы**

Научная новизна диссертационной работы очевидна. В результате работы получены приоритетные данные, дополнительно раскрывающие патогенез неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия. Выявлены закономерности, уточняющие современную парадигму патогенетической роли дефектной экспрессии гена HOXA10, трансмембранного эпителиального муцина, лейкоemia-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в генезе имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Установлено, что морфофункциональным триггером неудач имплантации служит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия. Установлены сонографические и доплерометрические особенности морфофункциональных изменений эндометрия при маточной форме бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия.

Доказаны преимущества комплексного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриального скретчинга, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Результаты диссертационного исследования Лагутиной Елены Владимировны имеют важное научно-практическое значение современного акушерстве и гинекологии. В результате исследования определена структура причин маточного бесплодия и определен вклад гипоплазии эндометрия в реализацию неудач имплантации у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ (30,1%).

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, позволяющая повысить ( $p < 0,05$ ) частоту наступления беременности в 2,4 раза, живорождения - в 4,3 раза, а также снизить суммарную частоту ранних репродуктивных потерь в 10 раз.

На основании полученных в ходе работы результатов сформулирован ряд предложений для внедрения их в клиническую практику: необходимо целенаправленно выделять группу риска неудач имплантации среди пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия; для комплексной оценки морфофункциональных изменений эндометрия помимо УЗИ требуется применение доплерометрии; в период «имплантационного окна» целесообразно проводить пайпель-биопсию эндометрия с целью оценки уровня экспрессии маркеров рецептивности, пролиферации и апоптоза; улучшение репродуктивных исходов и преодоление неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, может быть достигнуто комплексным лечением, включающим циклическую

гормонотерапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Лагутиной Елены Владимировны является законченным научным квалификационным трудом, обладает внутренним единством. Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК.

Во введении обоснована актуальность разработанной темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Четко сформулирована цель, соответствующая названию диссертации. Задачи раскрывают основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, четко аргументированы.

В первой главе, посвященной обзору литературы раскрыта актуальность темы диссертации, выявлены нерешенные проблемы, касающиеся патогенеза, диагностики и лечения гипопластических процессов эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации, обосновано направление исследований. Автор Лагутина Елена Владимировна в полной мере владеет изучаемой научной проблемой, демонстрирует умение анализировать материал. Глава написана хорошим научным языком, легко и с интересом читается, отражает круг поставленных в работе вопросов, обосновывает актуальность комплексного изучения проблемы.

Вторая глава «Материал методы исследования» включает представление дизайна исследования, описание контингента обследованных

пациенток и используемых диагностических методов и методов статистической обработки материала.

Третья глава включает подробный клинико-анамнестический анализ групп пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, в зависимости от возраста, наличия соматической и гинекологической патологии, результатов диагностических исследований. Автором грамотно использованы современные статистические методики для расчета факторов риска формирования эндометриальной гипоплазии.

В четвертой главе подробно отражены результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток изучаемой когорты. Проведено сравнение полученных показателей между группами, рассчитана статистическая значимость результатов.

В пятой главе проанализированы результаты сонографического, доплерометрического и гистероскопического исследований у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза. На основании полученных в ходе исследования данных обоснована важность доплерометрии в оценке морфофункциональных изменений эндометрия. На основании полученных данных, использование доплерометрии позволяет в 3 раза повысить диагностическую ценность эхографии в сравнении со стандартным исследованием.

В шестой главе диссертационного исследования представлено научное обоснование преимущества комплексного лечения, включающего ЦГТ, интерферренцтерапию и скретчинг эндометрия, в преодолении неудач имплантации, обусловленных маточным фактором. С целью подтверждения результативности данного метода автор применяет современное иммуногистохимическое исследование.

Седьмая глава посвящена анализу и осмыслению полученных результатов исследования. Глава изложена в контраверсионном стиле, в

сопоставлении с научными результатами других отечественных и зарубежных авторов.

Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты**

В диссертационной работе Лагутиной Елены Владимировны уточнена структура причин бесплодия маточного генеза у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ. Определены клиничко-anamнестические факторы риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия.

Расширены представления о патогенезе бесплодия у пациенток изучаемой когорты, выявлена достоверно более низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в железах и в строме эндометрия; снижение экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия и их гиперэкспрессия в железах, а также снижение в строме эндометрия экспрессии маркера ангиогенеза CD34.

Установлены признаки асинхронности трансформации стромы и желез эндометрия. Отмечено, что наиболее информативными сонографическими и доплерометрическими особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты в сравнении с фертильными женщинами являются такие показатели, как уменьшение толщины (М-эхо) эндометрия, отсутствие трехслойной эхоструктуры, а также снижение среднего пульсационного индекса в спиральных артериях матки.

В результате проведенного исследования установлено, что комплексная терапия, дополненная воздействием интерференционными токами в сочетании со скретчингом эндометрия, способствуют значимому повышению толщины М-эхо, восстановлению трехслойного паттерна



структуры эндометрия, увеличению показателей субэндометриального кровотока, повышению экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и в строме эндометрия, а также повышению стромальной экспрессии CD34, гена HOXA 10, трансмембранного эпителиального муцина и лейкемия-ингибирующего фактора.

На основании оценки репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты автор делает вывод, что комплексное лечение, включающее циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, более эффективно в сравнении с циклической гормонотерапией в преодолении неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты ( $p < 0,05$ ). Об этом свидетельствует значимо более высокая частота наступления клинической беременности и живорождения, а также снижение суммарной частоты ранних репродуктивных потерь ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что диссертационная работа отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационной работы, дает ясное представление о работе в целом, использованных автором методах, результатах, выводах, научной и практической ценности авторского исследования.

Материалы диссертационного исследования отражены в 11 опубликованных работах (из них 6 статей опубликованы в журналах, входящих в перечень, рекомендованный ВАК), из них 4 — в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus, что является достаточным

для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению выполненной диссертационной работы нет. В качестве дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

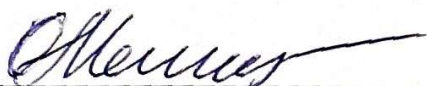
Какие механизмы предложенного в диссертационной работе комплексного лечения задействованы в реализации восстановления рецептивности «тонкого» эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ?

### **Заключение**

Диссертационная работа Лагутиной Елены Владимировны на тему «Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой представлено решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение репродуктивных исходов у пациенток с маточным фактором бесплодия, обусловленным гипоплазией эндометрия, что имеет теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии. По степени новизны, практической значимости, объему выполненных исследований, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от

23.09.2019г., а её автор, Лагутина Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.- акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:  
заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, доцент



**Мелкозерова Оксана Александровна**

Подпись д.м.н. Мелкозеровой Оксаны Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Уральский НИИ  
ОММ» МЗ РФ, кандидат медицинских наук



**Бычкова Светлана Владимировна**

04 октября 2022г.

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

Россия, 620014, г. Екатеринбург, улица Репина, 1

Тел. +7 (343) 371-00-78

[www.niiomm.ru](http://www.niiomm.ru)

[omm@niiomm.ru](mailto:omm@niiomm.ru)