

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Мелкозеровой Оксаны Александровны на диссертационную работу Барниовой 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

Диссертационная работа, посвященная прогнозированию неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом, затрагивает одну из наиболее актуальных проблем современной репродуктивной медицины. Аденомиоз, характеризующийся наличием эндометриальной ткани в миометрии, приводит к хроническому воспалению и эндометриальной дисфункции, что негативно влияет на исходы программ ЭКО.

Мета-анализ Cozzolino et al., 2022 показал, что у женщин с аденомиозом значительно ниже показатели живорождения (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37-0,92), клинической беременности (ОР 0,66, 95% ДИ 0,48-0,90), а также выше частота невынашивания (ОР 2,11, 95% ДИ 1,33-3,33) по сравнению с женщинами без аденомиоза. Younes и Tulandi, 2023 в своем мета-анализе также отметили снижение показателей имплантации и клинической беременности, а также живорождения при аденомиозе.

Несмотря на попытки улучшить результаты ЭКО при аденомиозе с помощью хирургического или медикаментозного лечения, однозначных данных об их эффективности до сих пор нет. Jiang et al., 2021 в систематическом обзоре, посвященном органосохраняющим операциям при аденомиозе, не выявили статистически значимых различий в исходах между существующими методиками лечения.

Локализация аденомиотических поражений также играет существенную роль в репродуктивных исходах. Shi et al., 2023 показали, что у пациенток с

одновременным поражением передней и задней стенок матки чаще встречаются эндометрионидные кисты яичников, спаечный процесс в малом тазу и выше баллы по пересмотренной шкале Американского общества фертильности, что приводит к снижению кумулятивных показателей беременности.

Bourdon et al. в своем обсервационном исследовании выявили, что наличие высокоинтенсивных сигналов в миометрии на T2-взвешенных МРТ-изображениях ассоциировано со снижением кумулятивных показателей живорождения после циклов ВРТ у женщин с сочетанием эндометриоза и аденомиоза.

Sachs-Guedj et al., 2023 в ретроспективном когортном исследовании показали, что предварительная терапия агонистами ГнРГ не оказывает значимого влияния на частоту невынашивания и живорождения при аденомиозе, однако необходим индивидуальный подход с учетом профиля пациентки.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Бариновой Э.К. на тему «Прогнозирование неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом», направленное на улучшение исходов лечения бесплодия при аденомиозе, является чрезвычайно актуальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационной работе впервые проведено комплексное исследование клинично-анамнестических и иммуногистохимических факторов, влияющих на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом. Углубленное изучение особенностей экспрессии маркеров рецептивности эндометрия (MUC1, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, белки Cyclin E и bcl 6) и количественной оценки пиноподий в период «имплантационного окна» позволило выявить новые патогенетические механизмы нарушения имплантации у данной категории пациенток.

Установлено, что ключевым фактором снижения имплантационной способности эндометрия при аденомиозе является задержка его секреторной

трансформации, проявляющаяся асинхронными изменениями экспрессии исследованных маркеров. Впервые показано, что персистенция пролиферативных и апоптотических нарушений в эндометрии, обусловленная повышенной экспрессией белков Cyclin E и bcl 6, ассоциирована с высоким риском неудач имплантации.

Научная новизна исследования заключается в выявлении новых клинико-анамнестических и иммуногистохимических предикторов неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом. Разработанные на их основе математические модели прогнозирования исходов программ ВРТ обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет персонализировать тактику ведения пациенток и предупредить нежелательные эмбриотрансферы.

Полученные результаты существенно дополняют современные представления о патогенезе бесплодия при аденомиозе и открывают новые перспективы для оптимизации алгоритмов диагностики и лечения данной патологии. Предложенный комплексный подход к оценке имплантационной состоятельности эндометрия с использованием расширенной иммуногистохимической панели может стать основой для разработки новых стратегий повышения эффективности программ ВРТ у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В диссертации Бариновой Эбечи 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 Бариновой Эбечи 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).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» и в работу специалистов ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования имеют значительную теоретическую и практическую ценность для современной репродуктологии и гинекологии. Полученные данные существенно расширяют представления о патогенетических механизмах формирования бесплодия, ассоциированного с

аденомиозом, и вносят вклад в развитие фундаментальных знаний о регуляции имплантационной состоятельности эндометрия.

Выявленные в работе клиничко-anamнестические и иммуногистохимические предикторы неудач имплантации у пациенток с аденомиозом позволяют на новом уровне подойти к решению проблемы повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Научно обоснованный персонализированный подход к ведению данной категории пациенток, основанный на стратификации женщин на группы риска с помощью разработанных математических моделей, открывает возможности для оптимизации тактики лечения бесплодия и улучшения его результатов.

Практическую значимость имеет предложенная модификация алгоритма обследования пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием и неудачами имплантации в анамнезе, включающая проведение пайпель-биопсии эндометрия в период "имплантационного окна" с последующей оценкой экспрессии иммуногистохимических маркеров и количества пиноподий. Внедрение данного подхода в клиническую практику позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток и избежать нерезультативных переносов эмбрионов, что будет способствовать повышению эффективности лечения бесплодия и снижению экономических затрат на проведение программ ВРТ.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейших научных исследований, направленных на поиск новых молекулярно-биологических маркеров бесплодия при аденомиозе и разработку инновационных терапевтических стратегий, нацеленных на восстановление рецептивности эндометрия. Расширение спектра иммуногистохимической панели и углубленное изучение патогенетических механизмов нарушения имплантации открывают перспективы для создания высокоэффективных персонализированных протоколов ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, что будет способствовать прогрессу репродуктивной медицины и улучшению демографической ситуации.

Оценка содержания работы

Диссертация Бариновой Э.К. выполнена в традиционном монографическом стиле и занимает 148 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 177 источников. В тексте представлено 29 таблиц и 26 рисунков, библиография включает 61 российскую и 116 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 обзоре литературы рассматривается современное состояние исследований в области репродуктологии при аденомиозе, выделяются различные подходы и точки зрения отечественных и зарубежных исследователей. Диссертация Бариновой 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 представлен подробный обзор 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, перенесенные операции, а также ультразвуковые характеристики органов малого таза пациенток.

изучаемых групп. В главе определены основные клинические и анамнестические факторы риска повторных неудач имплантации пациенток с аденомиозом.

В четвертой главе обсуждаются результаты объективных методов исследования, оцениваются морфологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток изучаемой когорты, а также результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования эндометрия, автор расширяет спектр диагностической предиктивной панели неудач имплантации и наше понимание патогенетических механизмов нарушений имплантации у пациенток с аденомиозом.

Пятая глава посвящена моделям прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с диффузным аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе. В результате проведенного сравнительного анализа, направленного на оценку зависимости наступления беременности у женщин с бесплодием, обусловленным диффузным аденомиозом, были выявлены предикторы неудач в преодолении бесплодия на основании клинико-анамнестических данных, а также морфологических и иммуногистохимических критериев и разработаны две модели прогнозирования.

В шестой 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 113 медицинских карт пациенток с диффузным аденомиозом. уделив особое внимание 50 пациенткам с диффузным аденомиозом с самостоятельно реализованной беременностью и 27 пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием и неудачными

попытками ЭКО в анамнезе и проведя их дополнительные обследования, включая пайпель-биопсию эндометрия. 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.

По материалам диссертации опубликовано 14 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 7 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Диссертационная работа Бариновой Э.К. соответствует высокому научному уровню. Исследование аргументированно и логически завершенное. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по работе нет.

В качестве научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Как Вы оцениваете, имеет ли значение стадия аденомиоза (в соответствии с классификацией внутреннего эндометриоза) в частоте реализации эндометриальной дисфункции и неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом?

2. Имеет ли значение вид использованных программ вспомогательных репродуктивных технологий в реализации имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом?

Заключение

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 РУДН № УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор Барина Эбеча Кебедовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
доцент

**Мелкозерова
Оксана Александровна**

Подпись доктора медицинских наук Мелкозеровой Оксаны Александровны
удостоверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



**Мальгина
Галина Борисовна**

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
В. Шой 2024г.