

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология) Ордиянц Ирины Михайловны на диссертационную работу Мариновой Ольги Анатольевны «Прогнозирование исходов вспомогательных репродуктивных технологий при трубно-перитонеальном и сочетанных формах женского бесплодия», представленную к защите в диссертационный совет 21.02.014.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования.

Несмотря на значительные успехи репродуктивной медицины, частота наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в Российской Федерации, согласно отчётам РАРЧ, остаётся стабильно невысокой (26–29% на перенос), а доля родов не превышает 20%. При этом трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) и особенно его сочетанные формы (с ановуляцией, маточным фактором) по-прежнему занимают ведущее место в структуре женской инфертильности. Существующие прогностические модели, основанные преимущественно на клинико-anamнестических данных и стандартных гормональных маркерах (АМГ, КАФ), обладают ограниченной предсказательной способностью и не учитывают индивидуальные патофизиологические особенности фолликулогенеза. В связи с этим поиск новых объективных критериев — морфологических (клиновидная дегидратация фолликулярной жидкости) и биохимических (система ММП-1/ТИМП-1) — является чрезвычайно актуальным и своевременным.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Выявлены конкретные «окна риска» для пациенток с ТПБ в зависимости от возраста и давности тубэктомии / реконструктивно-пластических операций, что позволяет персонализировать сроки вступления в протокол ВРТ.

Разработан и валидизирован дифференцированный подход к ведению пациенток на амбулаторном этапе, достигнута высокая прогностическая точность: 97% для ТПБ и 94% для сочетанных форм бесплодия.

Впервые детально описаны четыре типа фаций фолликулярной жидкости (ФЖ) при клиновидной дегидратации, выявлены специфические маркеры (языковые, П-образные, листовидные, гребешковые структуры), ассоциированные с воспалительными и склеротическими процессами в яичниках.

Установлена приоритетная роль дисбаланса ферментной системы ММП-1/ТИМП-1 в ФЖ как патогенетического звена бесплодия и независимого предиктора неудач ВРТ.

Доказана сильная корреляционная связь между морфологическими маркерами в фациях ФЖ и уровнями ММП-1 (при ТПБ) и ТИМП-1 (при сочетанных формах), что позволяет неинвазивно судить о выраженности фиброзно-склеротических и воспалительных изменений гонад.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенезе ТПБ и сочетанных форм бесплодия, а именно — в доказательстве значимости локального дисбаланса протеолитических ферментов (ММП-1/ТИМП-1) и морфологической перестройки фолликулярной жидкости как интегративных маркеров репродуктивного потенциала.

Практическая значимость подтверждена внедрением в работу медицинских центров («Надежда», «Семейный Доктор») и образовательный процесс УлГУ. Разработано и зарегистрировано свидетельство на программу для ЭВМ (RU 2021617994), позволяющее за короткое время на основе анализа фации ФЖ определить прогноз ЭКО с точностью 97%. Созданный протокол учёта фаций ФЖ (Приложение Б) даёт чёткие критерии: при 4-м типе фации (крайне неблагоприятный прогноз) применение ВРТ признаётся неэффективным, что предотвращает неоправданные медицинские, эмоциональные и экономические затраты.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Исследование выполнено на достаточном объёме клинического материала (344 амбулаторные карты, 126 пациенток в проспективной части). Используются современные методы статистической обработки (Statistica 10.0), включая расчёт чувствительности, специфичности, корреляционный анализ. Дизайн работы (ретроспективно-проспективный) соответствует поставленным задачам. Работа одобрена этическим комитетом. Выводы логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют цели и задачам.

Оценка и содержание работы

Литературный обзор «Современные представления о репродуктивном здоровье женщин с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия». Представленный литературный обзор посвящён одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современной репродуктивной медицины – прогнозированию исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с трубно-перитонеальным (ТПБ) и сочетанными формами женского бесплодия. Автором проанализировано значительное количество источников (220 наименований), что свидетельствует о глубокой проработке темы.

Обзор логически структурирован и включает пять последовательных разделов, освещающих:

1. Эпидемиологию женского бесплодия и факторы риска;
2. Современные овариальные предикторы исходов ВРТ;
3. Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей;
4. Физиологическую и эпигенетическую регуляцию системы ММП/ТИМП;
5. Роль ферментной системы ММП-1/ТИМП-1 в физиологии и патофизиологии яичников.

В обзоре литературы представлен комплексный подход к анализу проблемы. Автор не ограничивается описанием отдельных факторов бесплодия, а рассматривает их в системной взаимосвязи: коморбидный статус, воспалительные процессы, оперативные вмешательства, эндокринные нарушения и их влияние на фолликулогенез и качество ооцитов.

Предложен критический анализ дискуссионных вопросов. Особого внимания заслуживает разбор противоречивых данных о влиянии тубэктомии на овариальный резерв и исходы ВРТ. Автор приводит разнонаправленные результаты как отечественных, так и зарубежных исследований, что демонстрирует высокий методологический уровень анализа и отсутствие шаблонного подхода.

Сделан акцент на сочетанных формах бесплодия. Обоснованно выделено, что в современной структуре бесплодия лидируют сочетанные формы (до 40,0%), при этом ТПБ чаще всего сочетается с ановуляцией (18,2%) и патологией матки (10,9%). Автор справедливо указывает на недостаточную изученность качества ооцитов при таких комбинациях, что определяет научную новизну собственного исследования.

Детально освещены инновационные методы. В разделе 1.4 подробно и профессионально описан метод клиновидной дегидратации – от исторических аспектов до современных разработок академика В.Н. Шабалина и профессора С.Н. Шатохиной. Показана диагностическая значимость метода в гинекологии, включая ранние работы Н.В. Хрулевой (2009) по морфологии фолликулярной жидкости.

Произведен глубокий анализ системы ММП/ТИМП. Разделы 1.5 и 1.5.1 представляют собой полноценное научное исследование роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в физиологии и патофизиологии яичников. Автор убедительно обосновывает целесообразность изучения ММП-1 и ТИМП-1 во фолликулярной жидкости как потенциальных маркеров воспаления, фиброза и эндотелиальной дисфункции.

Обоснована необходимость собственного исследования. Каждый раздел завершается чёткими выводами о существующих пробелах в знаниях, что логично подводит к цели и задачам диссертационной работы.

Таким образом, Глава 1. является полноценным, глубоким и хорошо структурированным аналитическим обзором современного состояния проблемы прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия. Автор демонстрирует владение

большим объёмом литературы (220 источников), способность к критическому анализу разнонаправленных данных и умение выделять нерешённые вопросы. Обзор полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и служит надёжным теоретическим обоснованием для последующих этапов исследования (дизайн, собственные клинические данные, разработка прогностической модели).

Глава 2 диссертационного исследования содержит подробное и логически выстроенное описание дизайна, методологии и методов проведённой работы. Материал изложен на высоком профессиональном уровне, с соблюдением принципов доказательной медицины. Автор демонстрирует глубокое владение современными клиническими, инструментальными, лабораторными и статистическими методами исследования. Объём и качество представленной методологии полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Положительные стороны главы.

Чётко сформулированный дизайн исследования. Автор использует комбинированный дизайн (ретроспективный и проспективный этапы), что позволяет сочетать анализ большого массива первичных данных (344 амбулаторные карты на первом этапе) с углублённым проспективным наблюдением (126 пациенток). Дизайн наглядно представлен в виде рисунков (рисунки 1–3, 7), что облегчает восприятие логики исследования.

Строгие критерии включения и исключения. Критерии сформулированы детально, с указанием кодов МКБ-10, что обеспечивает воспроизводимость исследования. Особо следует отметить корректное исключение пациенток с эндометриозом как фактором бесплодия, что позволяет избежать смешивания различных патогенетических механизмов. Также важно, что диагноз хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия принимался только при гистологическом подтверждении, а не только по данным УЗИ.

Обоснованное разделение на группы. Формирование групп проведено с учётом ключевого фактора – наличия или отсутствия тубэктомии (для пациенток с

ТПБ) и количества сочетанных факторов (2 или 3 – для сочетанных форм бесплодия). Это позволяет провести как межгрупповой, так и внутригрупповой анализ по критерию результативности ВРТ.

Комплексный подход к обследованию пациенток. Автор использовал широкий спектр методов: клинико-anamнестический (анкета из 120 вопросов), лабораторный (гормональный профиль, включая АМГ и ингибин В, ИППП), инструментальный (УЗИ с доплерометрией, ГСГ, гистероскопия, лапароскопия). Особого внимания заслуживает детальное описание ультразвуковой оценки овариального резерва (КАФ, 3D-реконструкция) и доплерометрических показателей (ПИ, ИР, ПСС) с приведением нормативных значений.

Подробное описание эмбриологических методов, что важно для понимания критериев отбора эмбрионов для переноса.

Тщательная характеристика метода клиновидной дегидратации. Раздел 2.3. представляет собой полноценное методическое руководство. Автор детально описывает:

- получение и хранение фолликулярной жидкости (исходная и суточная фазии);
- условия высушивания ($t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, влажность 60–70%, 18–24 часа);
- оборудование (стереомикроскоп MZ12 «Leica» с видеокамерой Pixera);
- объём полученного материала (892 фотографии);
- теоретические основы метода с описанием трёх зон фазии и патологических маркеров (таблица 2, ссылки на атласы В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной). Это создаёт надёжную основу для воспроизведения метода в других клиниках.

Корректное описание иммуноферментного анализа ММП-1 и ТИМП-1. Указаны использованные тест-системы (R&D Systems, США; eBioscience), оборудование (Thermo Scientific Multiskan FC), условия хранения образцов ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Это обеспечивает высокую степень достоверности полученных лабораторных данных.

Адекватный статистический анализ. Автор использует широкий спектр методов:

- параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (тест Колмогорова-Смирнова) критерии;
- критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для анализа таблиц сопряжённости;
- расчёт отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с 95% ДИ;
- корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент детерминации r^2);
- логистическую регрессию для бинарного прогнозирования;
- создание программы для ЭВМ.

Статистическая обработка соответствует современным требованиям к диссертационным работам медицинского профиля.

Таким образом, глава 2 представляет собой методологически грамотное и детальное описание дизайна, критериев включения/исключения, клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Объём проведённых исследований (126 пациенток в проспективной части, 1780 УЗИ, 892 фотографии фаций ФЖ) и широта применённых методов (от клинико-anamnestического до иммуноферментного анализа и логистической регрессии) свидетельствуют о высоком методическом уровне работы. Представленная методология полностью соответствует цели и задачам диссертационного исследования, обеспечивает достоверность полученных результатов и позволяет воспроизвести исследование в других клиниках. Высказанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей высокой оценки главы. Глава 2 заслуживает положительной оценки и подтверждает, что диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне.

Глава 3. «Клиническая характеристика обследованных женщин», посвящена детальному клинико-anamnestическому анализу обследованных пациенток. Автор последовательно характеризует две основные когорты: пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) и пациенток с сочетанными формами бесплодия. Внутри каждой когорты проведён сравнительный анализ между подгруппами с удачным и неудачным исходом программ ВРТ. Объём

представленного клинического материала (94 пациентки с ТПБ, 32 пациентки с сочетанными формами) достаточен для получения статистически значимых результатов. Глава хорошо структурирована, содержит 36 таблиц (в представленном фрагменте таблицы не приведены, но упоминаются в оглавлении) и иллюстрирована рисунками, отражающими дизайн исследования.

Положительные стороны главы.

1. Комплексный анализ клинико-anamnestических данных. Автор изучает широкий спектр параметров: возраст, ИМТ, менструальную функцию, репродуктивный анамнез, перенесённые соматические и гинекологические заболевания, оперативные вмешательства, длительность бесплодия. Такой объёмный анализ позволяет выявить многофакторную природу неудач ВРТ.
2. Выявление критических возрастных интервалов. Впервые получены конкретные данные о том, что низкие шансы на беременность при ТПБ наблюдаются: при тубэктомии менее чем за 2 года до ВРТ в возрасте 32,5 лет и старше; при тубэктомии более чем за 2 года до ВРТ в возрасте 27,7 – 32,4 лет. Для сочетанных форм бесплодия критическим является возраст 32,4 года и старше. Эти данные имеют прямое практическое значение для определения оптимального времени вступления в протокол ВРТ.
3. Детальный анализ тубэктомии как фактора риска. Автор убедительно демонстрирует, что не столько сама тубэктомия, сколько её давность и возраст пациентки на момент операции имеют прогностическое значение. Это важное уточнение к дискуссионному вопросу о влиянии тубэктомии на овариальный резерв, что согласуется с литературными данными о транзитном характере неблагоприятных изменений.
4. Анализ сочетанных форм бесплодия. Глава содержит ценные данные о пациентках с комбинацией двух (ТПБ + СПЯ) и трёх (ТПБ + СПЯ + гиперплазия эндометрия) факторов бесплодия. Показано, что добавление каждого дополнительного фактора усугубляет прогноз.

5. Выявление значимых соматических и гинекологических коморбидных состояний. Автор показал, что сердечно-сосудистые заболевания, частые простудные заболевания, дефицит массы тела, хронический эндометрит, кисты яичников, лютеиновая недостаточность, осложнённые беременности (невынашивание, замершая беременность) достоверно чаще встречаются в группах с неудачным исходом ВРТ. Это подчёркивает необходимость комплексной прегравидарной подготовки.

6. Статистическая обоснованность выводов. Все сравнения сопровождаются указанием уровня значимости ($p < 0,05$), используются параметрические и непараметрические критерии, что подтверждает достоверность полученных различий.

Таким образом, Глава 3 представляет собой глубокий и многосторонний клинико-anamнестический анализ пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами бесплодия. Автором впервые выявлены конкретные возрастные интервалы и временные промежутки после тубэктомии, ассоциированные с низкими шансами на успех ВРТ. Показано, что коморбидная отягощённость (соматические и гинекологические заболевания) усугубляет прогноз. Полученные данные имеют высокую практическую значимость для персонифицированного подхода к отбору пациенток на ВРТ и определения оптимального времени вступления в протокол.

Несмотря на отдельные замечания, глава заслуживает положительной оценки. Рекомендуется при окончательном оформлении диссертации дополнить главу полноценным табличным материалом и результатами многофакторного анализа с учётом возможных конфаундеров (возраст, тип протокола, фенотип СПЯ).

Главы 4 «Исследование фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации, определение уровней ММП-1 и ТИМП-1 у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия» и 5 «Разработка алгоритма дифференцированного подхода для определения результатов программ вспомогательных репродуктивных технологий»

Главы 4 и 5 представляют собой ядро диссертационного исследования, в котором автор представляет результаты собственных клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также разработанный на их основе алгоритм дифференцированного ведения пациенток. Материал изложен логично, последовательно, с большим количеством иллюстративного материала (фотографии фаций, графики, ROC-кривые, уравнения регрессии) и статистических выкладок. Объём представленных данных (892 фотографии фаций ФЖ, 126 протоколов ВРТ, определение ММП-1 и ТИМП-1 у 40 пациенток) свидетельствует о высоком уровне доказательности.

Положительные стороны главы 4.

1. Впервые описаны 4 типа фаций фолликулярной жидкости. Автором детально охарактеризованы морфологические типы:

- 1-й тип (нормальный) – радиальное строение, чёткие сектора, завершённые конкреции. Характерен для пациенток без тубэктомии (удачных исходов 70,0%).
- 2-й тип (упорядоченный) – частично радиальный рисунок, тенденция к однообразию. Характерен для пациенток с тубэктомией (удачных исходов 32,4%).
- 3-й тип (реактивный) – радиально-симметричный рисунок, большое число незавершённых конкреций, трещины типа «закрутка». Характерен для сочетания ТПБ + СПЯ (удачных исходов 33,3%).
- 4-й тип (хаотичный) – низкий уровень организации, единичные трещины, отсутствие конкреций. Характерен для сочетания трёх факторов (ТПБ + СПЯ + ГЭ) – удачных исходов 0%.

Эта классификация имеет фундаментальное значение для прогнозирования исходов ВРТ.

2. Выявлены специфические патологические маркеры, ассоциированные с неблагоприятными исходами. Автор детально описывает:

- «Трёхлучевые трещины в центре» – маркер нарушения перфузии яичников (ОР = 5,9; $p < 0,001$).
- «Жгутовые трещины» – маркер ишемически-гипоксического состояния тканей (ОР = 3,8; $p < 0,001$).

- «Дуговые трещины» – маркер эндотелиальной дисфункции (OR = 7,8; $p < 0,001$).
- «П-образные трещины» – маркер длительного хронического воспаления (OR = 7,5; $p < 0,001$).
- «Гребешковые структуры» и «листовидные структуры» – маркеры ангиоспазма и склерозирования сосудов.

Эти данные имеют прямую патогенетическую интерпретацию и клиническую значимость.

3. Убедительно показана роль системы ММП-1/ТИМП-1 в фолликулярной жидкости. Ключевые выводы:

- Уровень ММП-1 при положительных исходах ВРТ достоверно ниже ($1,4 \pm 0,1$ нг/мл), при отрицательных – выше ($6,1 \pm 1,3$ нг/мл) ($p < 0,05$).
- Уровень ТИМП-1 с возрастом повышается ($p < 0,05$), при длительности бесплодия > 4 лет – достоверно выше ($2611,5 \pm 126,7$ vs $2276,8 \pm 70,7$ нг/мл, $p < 0,01$).
- Обнаружена обратная корреляционная зависимость между ММП-1 и ТИМП-1 ($r = -0,4$; $p < 0,05$).
- У пациенток с ТПБ уровень ММП-1 повышен ($7,9 \pm 1,7$ нг/мл), у пациенток с сочетанными формами – уровень ТИМП-1 достоверно выше ($2594,4 \pm 87,8$ нг/мл, $p < 0,01$).

Критический порог: уровень ТИМП-1 2400–2450 нг/мл является благоприятным прогностическим критерием; уровень 2694 нг/мл и выше ассоциирован с деструктивными процессами и неудачами ВРТ.

4. Доказана корреляция между морфологическими маркерами ФЖ и уровнями ММП-1/ТИМП-1. Автор показывает, что при ТПБ высокие уровни ММП-1 ($\geq 6,1$ нг/мл) коррелируют с наличием «языковых структур» и «П-образных трещин» ($r = 0,7$), а при сочетанных формах – высокие уровни ТИМП-1 коррелируют с маркерами деструкции («листовидные структуры», «гребешковые структуры») ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Это интегративное заключение является научной новизной работы.

Положительные стороны главы 5.

1. Разработана высокоточная прогностическая модель для пациенток с ТПБ. С использованием логистической регрессии построена модель, включающая 6 клинико-анамнестических факторов риска: тубэктомия по поводу гидросальпинкса (OR = 26,4), тубэктомия по поводу эктопической беременности (OR = 10,2), сальпингостомия (OR = 15,3), хронический эндометрит (OR = 4,9), кисты яичников (OR = 4,9), операции по поводу спаечного процесса (OR = 3,8). Точность модели – 97,0% (чувствительность 91,0%, специфичность 96,0%).

2. Разработана прогностическая модель для сочетанных форм женского бесплодия. Факторы риска: гиперплазия эндометрия (OR = 16,7), оперативные вмешательства (OR = 5,6), хронический эндометрит (OR = 7,7), гидросальпинкс (OR = 7,7), ожирение (OR = 7,7), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (OR = 1,7). Точность модели – 94,0% (чувствительность 72,0%, специфичность 85,0%). Модель имеет отличное качество ($AUC \geq 0,91$).

3. Создана компьютерная программа для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021). Программа основана на классификации 4 типов фаций ФЖ и математическом аппарате теории множеств. Расчётные вероятности наступления беременности: 1-й тип – 65,4%, 2-й тип – 32,1%, 3-й тип – 33,3%, 4-й тип – 0%. Точность модели по морфологическим маркерам – 97,0% (чувствительность 96,0%, специфичность 96,0%).

4. Предложен практический алгоритм ведения пациенток на амбулаторном этапе и в программах ВРТ (рисунки 32 и 33). Алгоритм включает:

- При ТПБ с повышенным ММП-1 ($> 6,1$ нг/мл) и маркерами воспаления в ФЖ – противовоспалительную терапию, препараты, улучшающие микроциркуляцию, венотоники, метаболическую терапию.

- При сочетанных формах (ТПБ + СПЯ) с повышенным ТИМП-1 (> 2594 нг/мл) – патогенетическую коррекцию гормонального дисбаланса.

- Чёткие рекомендации по срокам оперативных вмешательств: операции должны быть выполнены за 2 года до ВРТ.

- Важнейший практический вывод: пациенткам в возрасте 32,5 лет и старше после тубэктомии, а также пациенткам с сочетанием трёх факторов в возрасте 32,4 лет и старше, применение ВРТ неэффективно.

Таким образом, главы 4 и 5 диссертационного исследования представляют собой завершённые, самостоятельно выполненные научные исследования, содержащие новые данные о морфологии фолликулярной жидкости и роли системы ММП-1/ТИМП-1 в прогнозировании исходов ВРТ. Автором впервые описаны 4 типа фаций ФЖ, выявлены специфические патологические маркеры, ассоциированные с неблагоприятными исходами, и установлены пороговые значения ММП-1 и ТИМП-1. На этой основе разработаны и валидированы высокоточные прогностические модели (точность до 97,0%) и создана компьютерная программа для ЭВМ, защищённая свидетельством о государственной регистрации. Предложен практический алгоритм ведения пациенток на амбулаторном этапе и в программах ВРТ, который может быть непосредственно внедрён в клиническую практику.

Несмотря на отдельные замечания, главы заслуживают самой высокой положительной оценки. Разработанные прогностические инструменты имеют высокую практическую значимость и могут существенно улучшить отбор пациенток на ВРТ, снизить экономические и эмоциональные затраты, связанные с заведомо неэффективными попытками.

Глава 6 «Обсуждение полученных результатов» представляет собой завершающий аналитический раздел диссертационного исследования, в котором автор обобщает и интерпретирует полученные данные, сопоставляет их с результатами других исследователей, выявляет причины успехов и неудач программ ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия. Глава написана хорошим научным стилем, демонстрирует способность автора к критическому анализу, системному мышлению и аргументированному изложению выводов. Объём обсуждения, изложенный на 25 стр. достаточен для полноценной интерпретации всех ключевых результатов исследования.

Положительные стороны главы

1. Логичное и структурированное изложение. Обсуждение построено по проблемно-тематическому принципу: от анализа эпидемиологии и факторов риска ТПБ к сравнительному анализу пациенток с тубэктомией и без неё, затем к обсуждению сочетанных форм бесплодия, и, наконец, к интерпретации данных морфологии ФЖ и системы ММП-1/ТИМП-1. Такая структура позволяет читателю последовательно проследить логику авторского рассуждения.
2. Корректное сопоставление с данными литературы. Автор активно цитирует как отечественные, так и зарубежные источники (более 50 ссылок в обсуждении), демонстрируя широкую осведомлённость в проблеме. Особо ценно, что автор не просто констатирует совпадения, но и объясняет расхождения с данными других исследователей.
3. Глубокий анализ факторов риска при ТПБ. Автор убедительно показывает, что возраст сам по себе не является определяющим фактором неудач ВРТ ($p > 0,05$), а ключевое значение имеют:
 - давность тубэктомии (менее 2 лет vs более 2 лет до ВРТ);
 - возраст на момент операции (критический порог 32,5 года);
 - тип оперативного вмешательства (сальпингостомия как крайне неблагоприятный фактор, ОШ = 15,3). Эти данные имеют высокую практическую значимость.
4. Интегративный анализ сочетанных форм бесплодия. Автор не ограничивается констатацией того, что сочетанные формы встречаются часто, но и раскрывает патогенетические взаимосвязи: хроническое воспаление → лютеиновая недостаточность → гиперэстрогения → гиперплазия эндометрия. Показано, что при сочетании трёх факторов (ТПБ + СПЯ + ГЭ) качественно-количественные характеристики эмбрионов резко снижены (бластоцист хорошего качества – 0).
5. Интерпретация морфологических маркеров ФЖ. Автор подробно объясняет значение каждого выявленного патологического маркера в терминах патофизиологии:

- «трёхлучевые трещины в центре» – нарушение перфузии яичников;
- «жгутовые трещины» – ишемически-гипоксическое состояние;
- «дуговые трещины» – эндотелиальная дисфункция;
- «гребешковые структуры» – ангиоспазм;
- «листовидные структуры» – склерозирование сосудов.

Такая интерпретация придаёт морфологическому методу патогенетическую обоснованность.

6. Обоснование роли системы ММП-1/ТИМП-1. Автор чётко разделяет:

- при ТПБ – высокий ММП-1 (маркёр остаточного воспаления);
- при сочетанных формах – высокий ТИМП-1 (маркёр фиброзно-склеротических процессов).

7. Сравнение с мировыми данными по эффективности ВРТ. Автор приводит данные РАРЧ (2013–2023 гг.) и показывает, что полученная в исследовании частота наступления беременности при ТПБ (40,4%) сопоставима с мировыми показателями (30–42,5%), что подтверждает репрезентативность выборки.

8. Корректное обсуждение причин неудач. Автор не избегает «неудобных» вопросов, например, почему у 24 пациенток с тубэктомией всё же наступила беременность. Ответ найден: это были более молодые пациентки (средний возраст 29,5 лет), у которых операции были выполнены в оптимальные сроки (до 2 лет до ВРТ). Это честный и научно обоснованный подход.

Таким образом, Глава 6 «Обсуждение полученных результатов» является завершённым, научно обоснованным и клинически ориентированным аналитическим разделом диссертации. Автор демонстрирует глубокое понимание патогенеза трубно-перитонеального и сочетанного бесплодия, умение критически сопоставлять собственные данные с результатами других исследователей и делать аргументированные выводы. Полученные результаты имеют высокую степень достоверности благодаря корректному дизайну исследования, достаточному объёму выборки, использованию современных методов статистической обработки и валидации прогностических моделей на тестовых выборках.

Выводы диссертационного исследования Мариновой Ольги Анатольевны являются обоснованными, достоверными, соответствуют поставленным цели и задачам, обладают высокой научной новизной и практической значимостью. Выводы логично вытекают из представленных в диссертации результатов, подкреплены статистическим анализом и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику центров вспомогательных репродуктивных технологий.

Практические рекомендации диссертационного исследования Мариновой Ольги Анатольевны являются обоснованными, достоверными, обладают высокой практической значимостью и могут быть рекомендованы для внедрения в работу центров вспомогательных репродуктивных технологий, женских консультаций и гинекологических отделений.

Материалы диссертации опубликованы в 22 печатных работах, из которых 10 – в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, индексируемых базой данных RSCI или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук, а также в изданиях, приравненных к ним, в том числе 4 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus. Создана 1 программа для ЭВМ, 11 работ опубликованы в материалах Российских, международных и региональных научно-практических конференций.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Автореферат полностью соответствует информации, представленной в диссертации. Текст диссертации и автореферата оформлены в соответствии с критериями ВАК РФ. Принципиальные замечания к диссертации и ее оформлению отсутствуют.

В качестве замечаний.

В главе 2.:

- не указаны сроки ретроспективного этапа. Автор сообщает, что на первом этапе получены данные из первичной медицинской документации, но не уточняет, за какой временной период были проанализированы 344 амбулаторные карты. Указание хронологических рамок (например, «за период 2014–2021 гг.») повысило бы прозрачность исследования.
- неоднородность групп по возрасту. В критериях включения указан широкий диапазон от 24 до 40 лет. При этом в последующих главах автор демонстрирует, что возраст является важным прогностическим фактором. В методологии следовало бы указать, проводилась ли стратификация по возрасту при формировании сравниваемых подгрупп, либо планировалось ли включение возраста как коварианты в регрессионные модели.

В главе 3.:

- отсутствие анализа по фенотипам СПЯ. Автор упоминает, что учитывались фенотипы СПЯ (А, В, С, D по Роттердамским критериям), но не приводит распределение пациенток по фенотипам и не анализирует, связан ли какой-либо фенотип с более низкой эффективностью ВРТ.
- отсутствие данных по спермограмме партнёров. Хотя в критерии включения указано, что учитывалась фертильная сперма партнёра, в главе 3 не приведены даже базовые параметры спермограмм (концентрация, подвижность, морфология) в сравниваемых группах. Теоретически, даже в пределах референсных значений могут быть различия, влияющие на исход.

В главе 4. Отсутствие ROC-анализа для ММП-1 и ТИМП-1. В главе 4 представлены средние значения и корреляции, но нет ROC-кривых для определения оптимальных пороговых значений чувствительности и специфичности для ММП-1 и ТИМП-1.

Вопросы к автору:

1. Проводилось ли сравнение эффективности протоколов с аГн-РГ и антГн-РГ внутри групп? Если да, были ли выявлены различия? Если нет, не планируется ли это как отдельный анализ?

2. Проводился ли анализ параметров спермограммы в группах с удачным и неудачным исходом ВРТ? Если да, то были ли выявлены какие-либо значимые различия?
3. Каковы оптимальные cut-off значения для ММП-1 и ТИМП-1 (с указанием чувствительности и специфичности), полученные на вашей выборке?
4. Почему, на Ваш взгляд, при реактивном (3-м) типе фаций, который характеризуется предельным напряжением компенсаторных механизмов, вероятность наступления беременности (33,3%) не отличается от упорядоченного (2-го) типа (32,1%), хотя морфологическая картина существенно различается? Есть ли потенциал для восстановления фертильности у пациенток с 3-м типом фаций при проведении соответствующей терапии?

Следует отметить, что вопросы носят дискуссионный характер и никак не умаляют научной ценности и достоверности представленных в диссертационном исследовании результатов.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, диссертация Мариновой Ольги Анатольевны «Прогнозирование исходов вспомогательных репродуктивных технологий при трубно-перитонеальном и сочетанных формах женского бесплодия» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Трубниковой Ларисы Игнатьевны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой обосновано решение актуальной научно-практической задачи: патогенетически – выявлены ключевые механизмы (воспаление, ишемия, фиброз), определяющие исходы ВРТ; клинически – выявлены конкретные возрастные, временные и оперативные факторы риска с высокими значениями ОШ; морфологически – описаны 4 типа фаций ФЖ с градиентом успешности ВРТ от 65,4% до 0%; биохимически – установлены пороговые значения ММП-1 ($\geq 6,1$ нг/мл) и ТИМП-1 (≥ 2694 нг/мл) как объективных предикторов; статистически –

разработанные модели валидированы с точностью до 97,0%, ROC-анализ подтвердил отличное качество ($AUC \geq 0,91$); практически – создана и зарегистрирована программа для ЭВМ, алгоритм внедрён в клиническую практику.

По своей актуальности, объёму исследований, качеству анализов, выводов и обобщений, а также по научно-практической значимости диссертационная работа Мариновой О.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» последней редакции, а сам автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент -

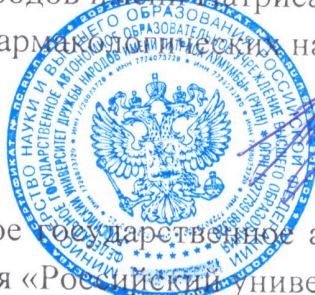
Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы
народов имени Патриса Лумумбы»
Медицинский институт,
д.м.н., профессор
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Ордянец Ирина Михайловна

«27» апреля 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ордянец И.М. «заверяю»:

Ученый секретарь федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Медицинский институт,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Медицинский институт (ФГАОУ ВО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы). Адрес:
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 8, телефон: 8(495)936-86-20. e-mail:
med@rudn.ru, Web-сайт: <https://med.rudn.ru>

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе **Мариновой Ольги Анатольевны** на тему «**Прогнозирование исходов вспомогательных репродуктивных технологий при трубно-перитонеальном и сочетанных формах женского бесплодия**» по специальности **3.1.4. Акушерство и гинекология**, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.03, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861) 2625018, адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>).

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, её ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание	Основные 5 работ (за последние 5 лет)
Ордянец Ирина Михайловна	1957 год, Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Медицинский институт (ФГАОУ ВО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы), г. Москва профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института	Доктор медицинских наук, 3.1.4. Акушерство и гинекология	Профессор	<p>1. Микросреда имплантации при хроническом эндометрите / М. Л. Полина, И. И. Витязева, И. М. Ордянец и соавт. // Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40, № 3. – С. 10–19. DOI: 10.17816/pmj40310-19</p> <p>2. Микрорнк в генезе ранних репродуктивных потерь/ И. М. Ордянец, О. К. Молчанова, Ю. А. Веряскина, М. А. Калужская, Т. А. Базиева, Б. А. Джабраилова // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. Т. 95, № 4. С. 52-57.</p> <p>3. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: версии и противоречия (аналитический обзор) / И. М. Ордянец, З. В. Зюкина, Д. С. Новгинов, Б. А. Джабраилова, Д. Р. Асарян // Ульяновский медико-биологический журнал. 2023. №3. С.6–14. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13</p> <p>4. Органические кислоты в оценке клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности/ И. М. Ордянец, С. С. Барабашева, О.</p>

				<p>К. Молчанова, Д. Р. Асатрян// Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13. № 3. С. 155-160. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-155-160</p> <p>5. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии/ И. М. Ордиянц, О.К. Молчанова, И. А. Алеев, А. Исмаилова, М. Мухамаджанова / Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. Приложение. С. 56–59. DOI: https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59</p>
--	--	--	--	---

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института федерального
государственного автономного образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Медицинский институт,
д.м.н., профессор



Ордиянц Ирина Михайловна
5 марта 2026

Подпись д.м.н., профессора И.М. Ордиянц «заверяю»:
Ученый секретарь федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Медицинский институт
кандидат фармакологических наук, доцент




Максимова Татьяна Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Медицинский институт (ФГАОУ ВО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы)
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 8, телефон: 8(495)936-86-20, e-mail: med@rudn.ru, Web-сайт: <https://med.rudn.ru>