

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертационная работа И.Ф. Козаченко посвящена одной из актуальных проблем современной гинекологии - преодолению бесплодия у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, что имеет важное социально-медицинское значение в связи с существующей в нашей стране демографической ситуацией. Восстановление и сохранение репродуктивного потенциала нации остается приоритетной задачей для акушеров-гинекологов страны. Без сомнения значимый вклад в структуру женского бесплодия вносят перенесенные гинекологические заболевания, а также повторные воспалительные и ятрогенные воздействия на эндометрий. Успешность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) напрямую зависит от возраста пациентки, сохранности овариального резерва, причины бесплодия, наличия сопутствующих гинекологических и ряда соматических заболеваний, своевременного обнаружения внутриматочной патологии, морфологического и рецепторного состояния эндометрия в период «окна имплантации». По мнению многих исследователей эффективность программы ВРТ зависит от ряда факторов, наиболее значимыми из которых являются качество ооцитов и эмбрионов, полученных для оплодотворения, а также готовность эндометрия к имплантации бластоцисты, при этом качество эмбрионов напрямую связано с возрастом пациентки и рядом

генетических факторов, а на состояние эндометрия существенно влияют некоторые гинекологические заболевания.

Постоянное совершенствование используемых при стимуляции овуляции препаратов, все большая персонализация лечебных протоколов, а также протоколов ВРТ, разработка новых методов культивирования полученных эмбрионов позволяют увеличить процент успеха в терапии бесплодия, однако, это не решает полностью проблем негативных исходов программ ВРТ. Так, в Санкт-Петербурге, доля родов после ВРТ, в течении последних лет не превышает 5%.

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику акушеро-гинекологов и репродуктологов иммуногистохимических методов открыло новые перспективы в разработке клинически значимых биомаркеров восприимчивости эндометрия. Несмотря на большое количество известных потенциальных маркеров рецептивности эндометрия, на сегодняшний день не верифицирован идеальный фактор, определяющий способность к зачатию. Несмотря на то, что структура гинекологической патологии в последние годы не изменилась, патологическое воздействие гинекологических заболеваний на эндометрий осуществляется по нескольким патогенетическим путям и их сочетаниям, что приводит к нарушению его морфологического строения и функциональной активности. Следовательно, в настоящее время остается актуальным дальнейшее изучение вопросов комплексного лечения больных бесплодием с сочетанными гинекологическими заболеваниями перед проведением программ ВРТ.

Таким образом, актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф., не вызывает сомнений.

Научные положения и выводы основаны на результатах анализа данных масштабного клинического исследования, проведенного на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Исследуемую выборку составили 1519 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и 53 пациентки без патологии эндо- и миометрия), что является абсолютно достаточным для проведения статистического анализа и получения репрезентативных результатов. Пациентки были разделены на сопоставимые нозологические группы, в группах проводилась оценка результатов хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции при использовании методов ВРТ.

Автором были изучены клиничко-анамнестические данные больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, готовящихся к проведению программам ВРТ и проведена оценка состояния репродуктивной системы у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием до хирургического лечения. Было определено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, внутриматочная патология), включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров NOXA10, NOXA11, лейкемия ингибирующего фактора (LIF), интегрин, клаудина-5 в эндометриальных эпителиальных, стромальных клетках и эндотелии в период окна имплантации до и после оперативного лечения. В ходе исследования проведен сравнительный анализ экспрессии маркеров рецептивности эндометрия в период окна

имплантации у женщин с доброкачественными заболеваниями матки до и после операции, а также с группой контроля без патологии эндо- и миометрия. Проведена оценка результатов лечения бесплодия методами ВРТ у женщин после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки и определены факторы риска неэффективных программ ВРТ. Автор провел сравнительный анализ исходов программы ВРТ в группах пациенток после операций по поводу доброкачественных заболеваний матки и пациенток без патологии миометрия в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. В результате исследования разработан алгоритм лечения и реабилитации больных бесплодием в сочетании с различной гинекологической патологией, требующей хирургического лечения.

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено обследование и хирургическое лечение 1466 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями матки и трубно-перитонеальным фактором бесплодия (350 пациенток с аденомиозом, 510 – с миомой матки, 255 – с пороками развития матки и 351 с внутриматочной патологией) перед проведением программы ЭКО.

Критериями включения в основные группы явились возраст 18-45 лет, сохраненный овариальный резерв, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия длительностью более 1 года, отсутствие НГЭ III-IV степени распространения. Критерии включения для контрольной группы были: возраст 18-45 лет, сохраненный овариальный резерв, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия длительностью более 1 года, отсутствие патологии эндо- и миометрия и наружного генитального эндометриоза. Критерии включения при изучении рецептивности эндометрия: отсутствие гормонального лечения за 3 месяца до проведения биопсии, наличие эндометрия средней стадии

фазы секреции без признаков воспалительного процесса и фиброза, отсутствие наружного генитального эндометриоза по данным обследования и хирургического лечения, отсутствие деформации полости матки при гистероскопии и/или вскрытия полости матки в ходе оперативного лечения.

Пациенткам было проведено лечение бесплодия в протоколе ЭКО с контролируемой стимуляцией яичников и переносом в полость матки эмбрионов или в цикле с переносом в полость матки ранее криоконсервированных эмбрионов (криопротокол).

Гистологическое исследование проводилось в соответствии с общепризнанными критериям, предложенными Mazur и Kurman (2005), на основании которых были отобраны образцы, содержащие эндометрий средней стадии фазы секреции без признаков воспалительного процесса и фиброза. Иммуногистохимическое исследования выполнялось по стандартной методике (Франк Г.А., 2011) на пайпель-биоптатах эндометрия, взятых в период «окна имплантации» (6-8-й день после овуляции по данным УЗИ) в циклах до оперативного лечения и перед проведением программы ЭКО, с использованием моноклональных антител к ER, PgR, LIF, LIFR, Integrin $\alpha V/\beta 3$, VEGFA, Claudin5, HOXA10, HOXA11, MMP9, MMP2.

Основные положения работы и ее результаты неоднократно доложены и обсуждены на международных и российских конференциях и конгрессах. Материалы диссертации опубликованы в 44 печатных работах, из них 18 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации изложены на 325 страницах машинописного текста, иллюстрированы 96 таблицами и 12 рисунками.

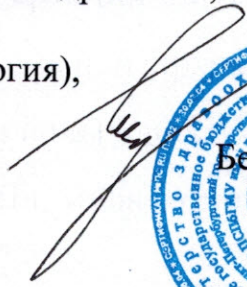
Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Методы исследования, использованные в работе, являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на результатах собственных исследований, соотнесенных с актуальными современными литературными данными. Автором впервые проведена комплексная сравнительная оценка иммуногистохимических особенностей эндометрия пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, в том числе с неэффективными попытками ЭКО, до и после оперативного лечения. Отмечена общая тенденция для доброкачественных заболеваний матки в изменении экспрессии маркеров рецептивности эндометрия как до, так и после проведенного хирургического вмешательства. Определены маркеры рецептивности эндометрия при доброкачественных заболеваниях матки, ассоциированные с успешной имплантацией. На основании детального анализа масштабного клинического материала с длительным мониторингом результатов хирургического лечения и исходов программ вспомогательных репродуктивных автор обоснованно делает вывод о значимой положительной роли хирургического этапа в лечении больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения.

Автореферат дает достаточно полное представление о диссертационной работе и позволяет заключить, что диссертационная работа Козаченко Ирины Феликсовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы в акушерстве и гинекологии - повышение эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными

заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учетом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Вопросов и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии,
руководитель клиники акушерства и гинекологии
Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
имени академика И. П. Павлова Минздрава РФ,
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор



Беженарь Виталий Федорович

«09» июня 2021 г



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, корпус № 4 Тел.: (812) 429 0340, 429 0333

Подпись руки заверяю: <i>Беженарь В.Ф.</i>
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва <i>[Signature]</i>
«09» июня 2021 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является медицинской и социальной проблемой настоящего времени. По данным литературы, в мире бесплодны не менее 48,5 млн супружеских пар, более половине из которых показано применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В структуре причин бесплодия наиболее часто встречаются: нарушение проходимости маточных труб, воспалительные заболевания органов малого таза, врожденные пороки развития гениталий, наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, миома матки, а также мужской фактор. Применение ВРТ позволяет лишь отчасти решить проблему бесплодия, при этом недостаточная эффективность метода ЭКО предопределяет актуальность дальнейших исследований, направленных на повышение его эффективности. Диссертационная работа Козаченко И.Ф. посвящена повышению эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Актуальность и своевременность данной диссертационной работы, а также важность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф., не вызывает сомнений.

Объем клинического материала (проведено обследование, хирургическое лечение и оценка результатов восстановления репродуктивной функции 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием), продуманный дизайн исследования, а также применение современных методов исследования, включающих сложные двухэтапные морфологические методы оценки состояния

эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, получение статистически значимых результатов, определяет обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе Козаченко И.Ф.

Автором впервые проведена комплексная сравнительная оценка иммуногистохимических особенностей эндометрия пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, в том числе с неэффективными попытками ЭКО, до и после оперативного лечения. Отмечена общая тенденция для доброкачественных заболеваний матки в изменении экспрессии маркеров рецептивности эндометрия как до, так и после проведенного хирургического вмешательства. Определены маркеры рецептивности эндометрия при доброкачественных заболеваниях матки, ассоциированные с успешной имплантацией. Козаченко И.Ф. убедительно подтверждена целесообразность оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки.

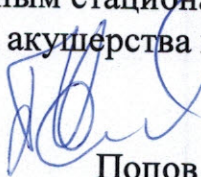
Материалы диссертации изложены на 325 страницах машинописного текста, иллюстрированы 96 таблицами и 12 рисунками. Основные положения работы и ее результаты неоднократно доложены и обсуждены на международных и российских конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в рецензируемых научных изданиях - 18. Выводы и практические сформулированы четко, обоснованы и логически вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.

В автореферате в полной мере отражены результаты диссертационной работы, что дает полное представление о проведенной работе и позволяет заключить, что диссертационная работа Козаченко Ирины Феликсовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы в акушерстве и гинекологии -

повышение эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учетом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Вопросов и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Руководитель отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром,
ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор


Попов Александр Анатольевич
« 21 » май 2021 г

Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской
Области «Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии», 10100, Москва, ул. Покровка, 22А, тел 8 (495)
623-10-54

Подпись доктора медицинских наук, профессора Попова Александра
Анатольевича «заверяю»:
Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

В настоящее время несмотря на успехи в области репродуктивной медицины, в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота бесплодия в России все еще остается на достаточно высоком уровне. При наличии значительного количества научных работ и современных методов лечения бесплодия данная тема продолжает оставаться актуальной. Неудовлетворительные результаты лечения пациенток с бесплодием, особенно с неоднократными неуспешными попытками ЭКО, свидетельствуют о необходимости разработки и совершенствовании методов, позволяющих увеличить шансы на положительный исход программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Диссертационная работа Козаченко И.Ф. посвящена повышению эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Актуальность и своевременность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Научные положения и выводы основаны на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Исследуемую выборку составили 1519 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и 53 пациентки без патологии эндо- и миометрия), что является достаточным для проведения статистического анализа и получения репрезентативных результатов.

На большом клиническом материале автором были изучены клиничко-anamnestические данные и проведена оценка состояния репродуктивной системы у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием

до хирургического лечения. В ходе проведения морфологического и иммуногистохимического исследования с определением экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ, генов гомеобокса, лейкемия ингибирующего фактора, интегрина, клаудина-5, было оценено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, внутриматочная патология) в период окна имплантации до и после оперативного лечения. Также был проведен сравнительный анализ экспрессии маркеров рецептивности эндометрия в период окна имплантации у женщин с доброкачественными заболеваниями матки до и после хирургического лечения. Проведена оценка результатов лечения бесплодия методами ВРТ у женщин после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки и определены факторы риска неэффективных программ ВРТ. Автор провел сравнительный анализ исходов программы ВРТ в группах пациенток после операций по поводу доброкачественных заболеваний матки и пациенток без патологии миометрия в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. Результатом исследования явилась разработка алгоритма лечения и реабилитации больных бесплодием в сочетании с различной гинекологической патологией, требующей хирургического лечения.

Проведенные автором исследования содержат решение важной научной проблемы, связанной с улучшением результатов лечения пациенток с бесплодием. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сделанные диссертантом, корректны и полностью вытекают из результатов собственных исследований автора. Материалы исследования достаточно широко апробированы на различных отечественных и зарубежных конгрессах и конференциях, и опубликованы в 44 научных работах, 18 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ. В автореферате в полном объеме представлены содержания всех разделов

диссертации, приведены таблицы с клиническими данными и результатами статистической обработки. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата на диссертационную работу Козаченко И.Ф. нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Профессор
кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Дубровина Светлана Олеговна

«24» мая 2021 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. Тел. +7 (863) 250-42-00

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Дубровиной Светланы Олеговны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Наталия Германовна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирены Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность представленного диссертационного исследования Козаченко Ирены Феликсовны обусловлена широким распространением женского бесплодия в Российской Федерации, а также высокой частотой встречаемости доброкачественных заболеваний матки у женщин, страдающих бесплодием. Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет лишь отчасти решить проблему бесплодия, что связано с тем, что даже при получении эмбрионов приемлемого качества и отсутствии патологии эндометрия эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не превышает 40%. Недостаточная эффективность метода ЭКО обуславливает актуальность дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности лечения бесплодия. Важную проблему представляет собой лечение бесплодия с применением методов ВРТ при наличии различных доброкачественных заболеваниях матки, сопровождающиеся морфофункциональными изменениями в эндометрии, нарушающими циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки полости матки. Известно, что результаты программ ВРТ зависят от готовности эндометрия к имплантации эмбриона и снижаются с увеличением количества неэффективных попыток, в связи с чем выявление и устранение причин нарушения рецептивности эндометрия является необходимым этапом подготовки пациенток с доброкачественными заболеваниями матки к программам ВРТ. Таким образом, диссертационная работа Козаченко И.Ф., направленная на повышение эффективности лечения гинекологических

больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учетом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения, является чрезвычайно актуальной.

Диссертация состоит из двух разделов: клинического и морфологического, посвященных оценке эффективности хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки (аденомиоз, миома, пороки развития и патология эндометрия) перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения и изучению морфофункционального состояния эндометрия до и после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки.

Выполнение диссертационного исследования на большом клиническом материале с глубоким и скрупулезным анализом клинико-anamнестических данных, длительным мониторинге результатов хирургического лечения и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий 1466 больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, закономерно позволило автору сделать вывод о значимой положительной роли хирургического этапа в лечении больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения.

Научная новизна настоящего диссертационного исследования определяет его теоретическую значимость и заключается в подтвержденном в ходе морфологического и иммуногистохимического исследования негативном влиянии доброкачественных заболеваний матки на рецепторный статус эндометрия в предполагаемое «окно имплантации», обосновании необходимости оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки. В результате анализа клинико-anamнестических данных и результатов программ ВРТ, проведенных после операции, впервые выделены факторы

риска неэффективных попыток ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием: возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом; при аденомиозе - диффузная форма аденомиоза, отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде, наличие бесплодия длительностью более 5 лет, вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза; при миоме матки - наличие ЭМА и ФУЗ-аблации в анамнезе, субмукозной миомы и миомы, деформирующей полость матки, миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения и вскрытие полости матки в ходе оперативного вмешательства; при внутриматочной патологии - наличие трёх и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе. Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для оптимизации методов лечения больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, в том числе при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с чем имеют высокую практическую значимость. В целом работа представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов.

Материалы диссертации опубликованы в 44 печатных работах, из них 18 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Методы исследования, использованные в работе, являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на результатах собственных исследований, соотнесенных с актуальными современными литературными данными. Автореферат дает достаточно полное представление о диссертационной работе и полностью соответствует требованиям ВАК. Вопросы и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирены Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность выбранной автором темы диссертационной работы Козаченко Ирены Феликсовны обусловлена растущей частотой бесплодия и высокой социально-медицинской значимостью данной проблемой. Развитие и распространённость вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в настоящее время во многом расширили возможности лечения бесплодия. Стойкая тенденция к более позднему деторождению, закономерно приводит к увеличению частоты различной гинекологической патологии у пациенток репродуктивного возраста. Результативность программы экстракорпорального оплодотворения в полной мере зависит от возраста пациентки, сохранности овариального резерва, причин бесплодия, наличия сопутствующих гинекологических заболеваний, своевременно диагностированной внутриматочной патологии, морфологического и рецепторного состояния эндометрия в период «окна имплантации». Большое число исследований по изучению эндометрия в период имплантационного окна и идентификации новых сигнальных молекул, ответственных за имплантацию бластоцисты позволили расширить представления о механизмах имплантации. Известно, что патологическое воздействие гинекологических заболеваний на эндометрий осуществляется по нескольким патогенетическим путям и их сочетаниям, что приводит к нарушению его морфологического строения и функциональной активности. В настоящее время остается актуальным дальнейшее изучение вопросов комплексного лечения больных

бесплодием с сочетанными гинекологическими заболеваниями перед проведением программ ВРТ.

Обоснованность научных заключений, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Особого внимания заслуживает методология и обширные клинко-морфологические исследования, использованные при выполнении диссертационной работы. Автором было проведено обследование, хирургическое лечение 1466 больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании бесплодием, с последующей оценкой результатов восстановления репродуктивной функции при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Теоретическая значимость работы Козаченко Ирины Феликсовны заключается в обосновании изучения морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, что расширяет представления о причинах нарушения репродуктивной функции у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, репродуктивными потерями и неэффективными циклами ЭКО. Научно подтверждено негативное влияние доброкачественных заболеваний матки на рецептивность эндометрия, что выражалось в низкой и умеренной экспрессии большинства маркеров, после хирургического лечения отмечено достоверное улучшение экспрессии маркеров рецептивности эндометрия, что позволяет в дальнейшем определить прогностические возможности наступления беременности в программах ВРТ.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику алгоритма ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, включающего морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, выявлении факторов риска неэффективных программ ЭКО, обоснованию необходимости проведения хирургического лечения и последующего восстановительного лечения больных доброкачественными заболеваниями матки перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения.

Тщательное обследование пациенток с применением современных визуальных методов исследования, эндоскопических методов диагностики, гистологических и иммуногистохимических методов оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, применение методов статистического анализа полученных результатов являются несомненными достоинствами работы. Анализ результатов данных анамнеза, обследования и хирургического лечения 1466 пациенток позволили автору выделить факторы риска неэффективных программ экстракорпорального оплодотворения у больных доброкачественными заболеваниями матки. В автореферате представлены результаты исследования морфофункционального состояния эндометрия в «окно имплантации» до и после хирургического лечения больных доброкачественными заболеваниями матки, а также результаты программы ЭКО в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрия.

Данный раздел исследования представлен в таблицах и иллюстрирован в микрофотографиях.

Диссертационная работа Козаченко Ирины Феликсовны выполнена на высоком научном уровне. Методы исследования, использованные в работе, являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на международных и российских конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК - 18.

Автореферат в полной мере дает представление о диссертационной работе, иллюстрирован таблицами и микрофотографиями.

Диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.
доктор медицинских наук,
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор

Фролов Михаил Вадимович

«21» мая 2021 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
94036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Тел (473) 259-89-90



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирины Феликсовны
на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными
заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением
программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология**

Диссертация Козаченко Ирины Феликсовны посвящена одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем – повышению эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Одним из достижений современной медицины явилось внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий явилось внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий, но, несмотря на достигнутые успехи, частота положительных исходов ЭКО остается достаточно низкой и составляет в среднем 28-30%, что приводит к необходимости разработки новых методов для улучшения исходов лечения бесплодия. Продолжающееся совершенствование используемых препаратов при стимуляции овуляции, все большая персонализация лечебных протоколов, разработка новых методов культивирования полученных эмбрионов позволяют увеличить процент успеха в терапии бесплодия, однако, это не решает полностью проблем негативных исходов программ ВРТ. Развитие и широкое внедрение иммуногистохимических методов открыло новые перспективы в разработке клинически значимых биомаркеров восприимчивости эндометрия. Несмотря на большое количество известных потенциальных маркеров рецептивности эндометрия, на сегодняшний день не верифицирован идеальный фактор, определяющий способность к

зачатию. Таким образом, данное исследование является актуальным и значимость проведенной работы не вызывает сомнений.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, так как опираются на достаточное количество и качество клинического материала, скрупулезный анализ клинико-anamнестических данных, тщательном мониторинге результатов хирургического лечения и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. Автором проведено детальное обследование, хирургическое лечение и оценка результатов восстановления репродуктивной функции 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

Научная новизна представленного диссертационного исследования определяет его теоретическую значимость и заключается в подтвержденном данными морфологического и иммуногистохимического исследования негативном влиянии доброкачественных заболеваний матки на рецепторный статус эндометрия в предполагаемое «окно имплантации», обосновании необходимости оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику алгоритма ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, включающего морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, выявлении факторов риска неэффективных программ ЭКО, обоснованию необходимости проведения хирургического лечения и последующего восстановительного лечения больных доброкачественными заболеваниями матки перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения.

Автором впервые проведена комплексная сравнительная оценка иммуногистохимических особенностей эндометрия пациенток с

доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, в том числе с неэффективными попытками ЭКО, до и после оперативного лечения. Отмечена общая тенденция для доброкачественных заболеваний матки в изменении экспрессии маркеров рецептивности эндометрия как до, так и после проведенного хирургического вмешательства. Определены маркеры рецептивности эндометрия при доброкачественных заболеваниях матки, ассоциированные с успешной имплантацией. Козаченко И.Ф. убедительно подтверждена целесообразность оценки морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Содержание автореферата отражает основные положения диссертационной работы. В автореферате представлены степень разработанности темы, критерии включения пациенток в исследование. Несомненными достоинствами автореферата являются четкая формулировка цели и задач исследования, грамотное, последовательное, логичное и научно-обоснованное изложение материала и результатов исследования, формулировка выводов, логично вытекающих из обсуждения результатов, обоснованность практических рекомендаций. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата на диссертационную работу Козаченко И.Ф. нет.

Автореферат дает достаточно полное представление о диссертационной работе и позволяет заключить, что диссертационная работа Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы в акушерстве и гинекологии - повышение эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными

заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учетом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Доктор медицинских наук
(14.01.01- акушерство и гинекология),
профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии
факультета дополнительного
профессионального образования
Московского Государственного
медико-стоматологического
Университета им. А.И. Евдокимова



З.П. 05.2013

Киселев Станислав Иванович

Подпись доктора медицинских наук Киселева Станислава Ивановича «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России), 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел 8 (499) 973-37-66, адрес электронной почты: mail@msmsu.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Козаченко Ирины Феликсовны
на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными
заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением
программы экстракорпорального оплодотворения», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология**

Бесплодие в настоящее время является одной из основных проблем, определяющих демографическую ситуацию в современном обществе. Частота бесплодия среди супружеских пар детородного возраста достигает 16%. По данным различных авторов к нарушению репродуктивной функции женщин ведет множество причин, в том числе и патология матки.

В настоящее время несмотря на успехи в области репродуктивной медицины, в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота бесплодия в России все еще остается на достаточно высоком уровне – 17% на конец 2017 года, что является критичным для демографической ситуации в стране. При наличии значительного количества научных работ и современных методов лечения бесплодия данная тема продолжает оставаться актуальной. Неудовлетворительные результаты лечения пациенток с бесплодием, особенно с неоднократными неуспешными попытками ЭКО, свидетельствуют о необходимости разработки новых методов, позволяющих увеличить шансы на положительный исход программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Диссертационная работа Козаченко И.Ф. посвящена повышению эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения. Актуальность выбранной темы обусловлена широкой распространенностью бесплодия, его важным экономическим и

социальным значением, а также отсутствием тенденции к снижению данной патологии. В настоящее время несмотря на успехи в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), их эффективность остается на достаточно низком уровне, что приводит к необходимости разработки новых методов для улучшения исходов лечения бесплодия. Таким образом, данное исследование является актуальным и значимость проведенной работы не вызывает сомнений.

Проведенные автором исследования содержат решение важной научной проблемы, связанной с улучшением результатов лечения бесплодия с использованием методов ВРТ пациенток доброкачественными заболеваниями матки. Козаченко И.Ф. было проведено обследование, хирургическое лечение 1466 больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании бесплодием, с последующей оценкой результатов восстановления репродуктивной функции при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Научно-практическая значимость диссертационной работы Козаченко И.Ф. заключается в подтверждении негативного влияния доброкачественных заболеваний матки на рецептивность эндометрия, в обосновании изучения морфофункционального состояния эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия, что расширяет представления о причинах нарушения репродуктивной функции у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, репродуктивными потерями и неэффективными циклами ЭКО. Автором разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, включающего морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, выявлении факторов риска неэффективных программ ЭКО, обоснована необходимость проведения хирургического лечения и последующего восстановительного лечения больных доброкачественными заболеваниями матки перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения

Высокая степень достоверности результатов, выводов и заключений диссертационной работы основывается на высоком качестве клинического материала: достаточном количестве обследованных больных, включенных в исследование в соответствии с предварительно разработанными критериями включения, адекватном подборе методов исследования, включавших клинические, лабораторные, инструментальные методы, применении комплексного лечения, применении для статистической обработки пакета профессиональных программ статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сделанные диссертантом, корректны и полностью вытекают из результатов собственных исследований автора. Материалы исследования достаточно широко апробированы и опубликованы в 44 научных работах, 18 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. В автореферате в полном объеме представлены содержания всех разделов диссертации, приведены таблицы с клиническими данными и результатами статистической обработки. Несомненными достоинствами автореферата являются четкая формулировка цели и задач исследования, грамотное, последовательное, логичное и научно-обоснованное изложение материала и результатов исследования, формулировка выводов, логично вытекающих из обсуждения результатов, обоснованность практических рекомендаций. Объем клинического материала достаточен для получения достоверных данных. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата на диссертационную работу Козаченко И.Ф. нет.

Таким образом, диссертационная работа и автореферат Козаченко Ирины Феликсовны на тему «Хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 №1168),
предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство
и гинекологии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора
медицинских наук.

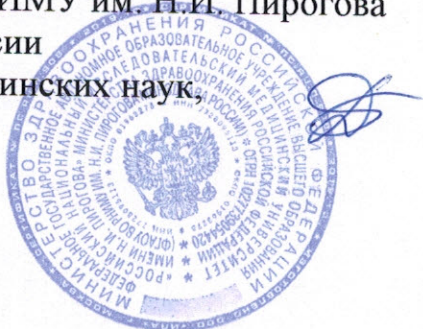
Профессор
кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор

Каппушева Лаура Магомедовна

«03» июня 2021 г

Подпись доктора медицинских наук, профессора Каппушевой Лауры
Магомедовны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
кандидат медицинских наук,
доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования "Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России),
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Тел.: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29 E-mail: rsmu@rsmu.ru