

Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Мошкаловой Гаухар Надирбековны на тему
«Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями», представленную на
соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе
8D10141 – «Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) <u>диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа выполнена в рамках научно-технической программы «Разработка молекулярной диагностики нарушений репродуктивного здоровья женщин» в период 2022-2024 гг. (ИРН АР14870089)
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/не</u> раскрыта.	Проведённое исследование представляет собой значимый вклад в науку, что убедительно отражено в диссертации. Особое внимание уделено решению актуальной задачи – совершенствованию организации прегравидарной подготовки пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, что особенно актуально в настоящее время. Проблема репродуктивных потерь, обусловленных самопроизвольными выкидышами или повторными неудачами имплантации в рамках программ ЭКО, остается крайне важной,

			поскольку тесно связана с нарушением эндометриальной рецептивности. Диссертационная работа включает комплексный анализ факторов риска, способствующих рецидиву репродуктивных потерь, включая привычное невынашивание беременности и повторяющиеся неудачи имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения. Особое внимание уделено молекулярным механизмам нарушения рецептивности эндометрия, исследованным с помощью транскриптомного анализа активности генов иммунного ответа. В выборке женщин с указанными нарушениями проведен анализ экспрессии ключевых генов – C4BPA, IL15, HAND2, VEGFB и CXCL1 – в образцах эндометриального биоптата. Полученные результаты позволили выделить группы женщин с повышенным риском репродуктивных потерь и стали основой для разработки прогностического алгоритма, позволяющего оценивать вероятность успешной имплантации эмбриона в циклах ЭКО. Алгоритм сочетает оценку клинических факторов риска с данными транскриптомного профилирования, что повышает точность прогноза и открывает перспективы для персонализированного подхода в репродуктивной медицине.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	В данной диссертационной работе продемонстрирован высокий уровень исследовательской самостоятельности. Докторант лично обосновала актуальность исследуемой проблемы, разработала методологическую часть, а также выполнила статистическую обработку и анализ полученных данных. Исследование было самостоятельно спланировано автором, организовано на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии. Были сформулированы цель и задачи исследования, собраны анамнестические данные, проведено клиническое обследование и отбор пациенток. Докторант также самостоятельно выполнила гистероскопическое исследование и забор эндометриального биоптата с использованием катетера Гольдштейна. Особое внимание уделено интерпретации полученных данных, формулированию обоснованных выводов и проведению сравнительного анализа. Оформление и

			представление результатов исследования также выполнены автором самостоятельно.
4.	Принцип единства	внутреннего	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована. Диссертационное исследование обладает высокой степенью актуальности и научной значимости, что последовательно обосновано в разделе «Введение». Дополнительным подтверждением востребованности выбранной темы является реализация государственной программы «Аңсаған сәби», в рамках которой значительно расширен доступ населения к вспомогательным репродуктивным технологиям за счет увеличения квот на процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в семь раз. Актуальность темы определяется рядом факторов: 1. Высокая частота рецидивирующих неудач имплантации в программах ЭКО, достигающая более 50%, представляет собой одну из ключевых проблем современной репродуктивной медицины. Включение методов ЭКО и переноса эмбрионов в систему обязательного социального медицинского страхования существенно увеличило охват нуждающихся в данной помощи, что усиливает необходимость анализа причин снижения эффективности этих программ. 2. Репродуктивные потери, обусловленные самопроизвольными выкидышами и повторными неудачами имплантации, тесно связаны с нарушениями рецептивности эндометрия. Современные возможности ультразвуковой диагностики, включая технологии высокого разрешения, позволили расширить спектр неинвазивных маркеров оценки рецептивности, таких как толщина и структура эндометрия, показатели цветной доплерометрии и объемные параметры. 3. Одним из наиболее перспективных направлений молекулярной диагностики нарушений имплантации является исследование гено- и фенотипических маркеров иммунного ответа с использованием транскриптомного анализа биоптатов эндометрия. Разработка прогностического алгоритма успешной имплантации, основанного на комплексной оценке факторов риска репродуктивных потерь, данных инструментальной диагностики и экспрессии генов иммунного ответа в период «имплантационного окна», представляет собой значимую

			задачу практического здравоохранения при ведении пациенток с репродуктивными нарушениями.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> ; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Структура и содержание диссертационной работы в полной мере соответствуют заявленной теме. Все главы логично связаны между собой, последовательно раскрывают ключевые аспекты исследования и способствуют достижению поставленных научных целей.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель диссертационного исследования сформулирована четко и конкретно, а поставленные задачи полностью соответствуют теме и направлены на решение актуальной проблемы репродуктивных потерь, обусловленных самопроизвольными выкидышами и повторяющимися неудачами имплантации в программах ЭКО, связанных с нарушением рецептивности эндометрия. Изучение факторов, влияющих на репродуктивные потери, а также оценка прогностической значимости толщины эндометрия как одного из ключевых маркеров имплантационного потенциала, позволяют глубже понять масштабы проблемы и ее влияние на репродуктивное здоровье женщин. Выявление предикторов неудач имплантации способствует определению групп риска и формированию эффективных стратегий прегравидарной подготовки. Транскриптомный анализ экспрессии генов в биоптатах эндометрия, полученных в период «имплантационного окна», продемонстрировал снижение уровня транскриптов даже при отсутствии выраженных морфологических изменений, что указывает на скрытые молекулярные механизмы репродуктивных нарушений. Особое внимание в работе уделено разработке алгоритма прогнозирования успешности имплантации, основанного на комплексной оценке факторов риска, данных инструментальных исследований и уровня экспрессии генов иммунного ответа. Поставленные задачи отражают прикладной характер исследования и направлены на повышение эффективности программ ЭКО, что подчеркивает значимость работы для системы здравоохранения Республики Казахстан.

		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы диссертации и её положения имеют чёткую логическую связь между собой. Результаты, полученные в ходе исследования, и выводы, сделанные на их основе, органично следуют из поставленных задач, что подтверждает целостность, завершённость и внутреннюю согласованность работы.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Предложенные автором научные подходы обоснованы с учетом современных теоретических и практических представлений, а также сопровождаются критическим анализом существующих методов. Представленный алгоритм, направленный на повышение результативности программ ЭКО, обладает высоким прикладным потенциалом. Его интеграция в систему практического здравоохранения может способствовать повышению информированности женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и укреплению осознанного отношения к этапу прегравидарной подготовки.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Результаты и положения, выносимые на защиту, отличаются научной новизной и обоснованностью. В рамках исследования проведен комплексный анализ факторов риска повторных репродуктивных потерь и дана оценка прогностической значимости толщины эндометрия у женщин с привычным невынашиванием и неудачами имплантации в циклах ЭКО. Анализ основан на систематическом обзоре зарубежных источников, мониторинге эффективности ЭКО-программ, а также ретроспективных данных с применением методов логистического регрессионного анализа. Выделены и классифицированы ключевые факторы, влияющие на успешность программ ЭКО, включая уменьшенную толщину эндометрия (≤ 7 мм), наличие внутриматочных вмешательств, хронического эндометрита, внематочную беременность в анамнезе и повторные неудачи ЭКО. Кроме того, в ходе сравнительного статистического анализа иммуногенетических данных, полученных в период «имплантационного окна», были выявлены молекулярные маркеры,

		обладающие прогностической значимостью в отношении риска повторных неудач имплантации. Разработан прогностический алгоритм оценки вероятности успешной имплантации, основанный на комплексной интерпретации факторов риска повторных репродуктивных потерь, результатах инструментальной диагностики и уровне экспрессии генов иммунного ответа в период «имплантационного окна». Внедрение данного подхода направлено на повышение эффективности имплантации, что, в свою очередь, способствует улучшению исходов программ ЭКО и расширению возможностей прегравидарной подготовки.
	5.2 Выводы диссертации являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертационного исследования обладают внутренней логикой, согласованностью и в полной мере отражают как теоретическую, так и практическую значимость выполненной работы. Научная новизна заключается в комплексном подходе к оценке рецептивности эндометрия с использованием транскриптомного анализа, что позволило выявить новые аспекты патогенеза репродуктивных потерь. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методов анализа, достаточным объёмом выборки и корректной статистической обработкой данных.
	5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Диссертационная работа включает в себя значимые научные результаты и оригинальные положения, обладающие высокой степенью новизны и представляющие ценный вклад в развитие современной медицины. Впервые осуществлен транскриптомный анализ генов иммунного ответа у женщин с репродуктивными потерями и неудачами имплантации, что позволило совершенствовать диагностическую панель в репродуктологии. Проведенное исследование способствовало выделению групп риска, ассоциированных с нарушением рецептивности эндометрия, и послужило основой для разработки персонализированного алгоритма прогнозирования наступления беременности. Предложенный алгоритм представляет собой инновационное и научно-обоснованное решение, ориентированное на повышение информированности женщин о значении прегравидарной подготовки. Его применение

			способствует ранней идентификации групп высокого риска, обоснованному назначению дополнительных диагностических мероприятий и своевременному проведению коррекционного лечения до начала программ ЭКО. Эффективность предложенного алгоритма обусловлена системным подходом, включающим информационно-персонализированные меры, направленные на повышение информированности женского населения о значимости полноценной прегравидарной подготовки. Данные мероприятия способствуют повышению результативности на этапах подготовки к процедурам ЭКО. Интеграция технических, технологических и управленческих инноваций в рамках данного подхода подтверждает его научную новизну и практическую обоснованность в контексте повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Выводы, представленные в рецензируемой диссертационной работе, опираются на достоверные данные, полученные в ходе проведенного исследования. Каждый из них обоснован результатами, имеющими статистическую значимость, и соответствует решению конкретной исследовательской задачи. Формулировка выводов отличается логической последовательностью и системной структурой, полностью согласующейся с поставленными целями и задачами работы.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным?	Основные положения, выносимые на защиту, были апробированы на международных научно-практических конференциях, подтверждены публикациями в международных рецензируемых изданиях первого квартиля, индексируемых в базе данных Scopus Cite Score, а также в научных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Представленные результаты отличаются высокой степенью научной новизны, не являются очевидными и обладают значительным потенциалом для практического применения. Первое положение: толщина эндометрия является одним из ключевых независимых прогностических факторов, оказывающих влияние на клинические исходы беременности, включая вероятность внутриматочной имплантации, риск самопроизвольного аборта и

	1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
	7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	внематочной беременности. Значения толщины эндометрия менее 7 мм ассоциированы со сниженной вероятностью наступления беременности и повышенным риском ее патологических исходов. В рамках исследования проведен комплексный анализ факторов риска рецидивирующих репродуктивных потерь и прогностической значимости толщины эндометрия у женщин с анамнезом самопроизвольных выкидышей и неудач имплантации. Анализ основывался на систематическом обзоре зарубежной литературы, мониторинге результативности программ ЭКО и ретроспективных данных с применением логистического регрессионного анализа. Полученные данные подтверждают научную достоверность положения, обладают высокой степенью новизны и практической значимости. Второе положение: научные результаты подтверждены посредством транскриптомного анализа экспрессии генов в образцах биоптата эндометрия, проведенного у женщин с репродуктивными нарушениями. Данное исследование позволило выявить молекулярные маркеры, ассоциированные с нарушением рецептивности эндометрия, что способствует более точной диагностике и индивидуализации подходов к лечению. Представленное положение является научно-обоснованным, обладает высокой степенью новизны, не является очевидным и отличается широким потенциалом для практического применения в репродуктивной медицине. Третье положение: разработан эффективный алгоритм прогнозирования риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, обусловленным сниженной толщиной эндометрия, на основе комплексного анализа клинико-анамнестических данных и иммуногенетических маркеров. Алгоритм позволяет выявлять группы высокого риска, что имеет важное значение для индивидуализации подходов при проведении прегравидарной подготовки и повышения эффективности программ ЭКО. Данное положение не тривиальное, подтверждено результатами проведенного исследования, обладает научной обоснованностью, отличается оригинальностью, высокой

			степенью новизны и практической значимостью для репродуктивной медицины, имеет широкий уровень применения.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.	Методологический подход, примененный в диссертационной работе, отличается высокой степенью научной обоснованности как в целом, так и по каждому из поставленных исследовательских задач. Раздел «Материалы и методы» содержит развернутое описание выбора методик, аргументированное с точки зрения современных научных требований. В исследовании использованы актуальные подходы, включающие ретроспективный и проспективный анализ, логистико-регрессионный метод, обсервационное исследование типа «случай–контроль», а также аналитические и статистические методы обработки данных. Примененная методология обеспечила всестороннее изучение факторов риска рецидивов репродуктивных потерь, а также проведение транскриптомного анализа генов иммунного ответа в эндометрии. Такой комплексный подход позволил выявить ключевые предикторы неудач имплантации и на их основе разработать эффективные практические решения, направленные на повышение результативности вспомогательных репродуктивных технологий.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Результаты, представленные в диссертационной работе, были получены с применением современных методов научного анализа и актуальных подходов к интерпретации данных. Для обработки статистической информации использовались специализированные программные пакеты, включая <i>SPSS</i> и <i>Jamovi</i> . Оценка статистической значимости различий в значениях между исследуемыми группами проводилась с применением двустороннего U-критерия Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязей между количественными переменными использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Применение современных компьютерных технологий обеспечило высокую точность и достоверность полученных результатов, а также повысило эффективность анализа и систематизации данных.

		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да; 2) нет.	Теоретические положения, установленные взаимосвязи и выявленные закономерности подтверждены достоверными эмпирическими данными, полученными в ходе проведенного исследования. Применение ретроспективного и проспективного анализа, логистико-регрессионного метода, а также обсервационного исследования типа «случай-контроль», в сочетании с аналитическими и статистическими подходами, обеспечили получение статистически значимых результатов. Эти данные свидетельствуют о научной обоснованности сделанных выводов, подтверждая их надежность и внутреннюю согласованность с задачами исследования.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены</u> ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Ключевые положения исследования опираются на актуальные и достоверные источники научной литературы. Разделы «Введение» и «Обзор литературы» содержат всесторонний анализ современных публикаций, отражающих текущее состояние изучаемой проблемы.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не достаточны</u> для литературного обзора.	Литературные источники, использованные в диссертационной работе, являются достаточными для комплексного освещения исследуемой темы. В исследовании проанализировано 133 наименования, включающих как отечественные, так и зарубежные публикации, что обеспечивает всесторонний взгляд на патогенетические механизмы нарушения рецептивности эндометрия и значение его толщины при репродуктивных потерях. Обзор литературы охватывает ключевые теоретические и прикладные аспекты, отражая современные научные подходы, тенденции и существующие ограничения, что свидетельствует о глубокой проработке и обоснованности выбора источников.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.	Диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие теоретических основ, расширяя понимание медицинских, социальных и клинических аспектов, связанных с нарушением рецептивности эндометрия и значением его толщины в развитии репродуктивных потерь. Проведенное исследование углубляет знания о ключевых факторах, влияющих на репродуктивные нарушения, а полученные

			результаты транскриптомного анализа обладают высоким потенциалом для использования в образовательных и профессиональных программах повышения квалификации специалистов в области репродуктивной медицины.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	Диссертационная работа обладает высокой практической значимостью: разработанный алгоритм прогнозирования успешности имплантации может быть внедрен в клиническую практику для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Его применение целесообразно в рамках прегравидарной подготовки женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, что способствует персонализированному подходу и улучшению исходов процедур ЭКО.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Рекомендации, разработанные диссертантом, обладают новизной, воспроизводимостью и практической применимостью в клинической деятельности. Особо значимым вкладом стало установление взаимосвязи между двумя актуальными проблемами репродуктивной медицины – рецидивом неудач имплантации (RIF) и рецидивом потери беременности (RPL). Автором выявлены ключевые факторы риска, включая сосудисто-эндотелиальные маркеры и интерлейкины, потенциально обусловленные генетическими изменениями, влияющими на процессы имплантации. На основе полученных данных был разработан алгоритм ведения пациенток с рецидивами неудач имплантации и «тонким» эндометрием, который представляет собой эффективный инструмент в практике врачей-репродуктологов.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Текст диссертации отличается соблюдением стандартов академического письма, выраженных в ясности изложения и логически выстроенной последовательности.
11.	Замечания к диссертации	В процессе рецензирования диссертационной работы были выявлены отдельные замечания. Объемные таблицы, содержащие характеристики включенных в анализ исследований, могли бы быть представлены в более компактной форме, что способствовало бы лучшему восприятию информации. Кроме того, в разработанный алгоритм целесообразно включить более детализированные данные инструментальных	

		методов, в частности показатели доплерометрии, отражающие сосудистую резистентность, поскольку эти параметры тесно связаны с сосудисто-эндотелиальными факторами.
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	Результаты исследования представлены в публикациях высокого качества, соответствующих международным научным стандартам. По теме диссертационной работы опубликованы 6 научных статей, из которых 4 размещены в рецензируемых журналах первого и второго квартилей, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Это свидетельствует о высоком уровне методологии и научной значимости выполненного исследования. В статьях последовательно изложены методологические подходы, представлены оригинальные данные и ключевые выводы, подтверждающие научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Полученные результаты вносят вклад в развитие репродуктологии, обосновывая целесообразность применения транскриптомного анализа в прегравидарной подготовке женщин с репродуктивными потерями для повышения вероятности успешной имплантации.
13.	Решение официального рецензента	Диссертационная работа Мошкаловой Гаухар Надирбековны на тему «Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 – «Медицина», представляет собой завершённый научный труд, по своей актуальности и научно-практической значимости соответствует требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. В связи с чем ходатайствую перед Комитетом о присуждении соискателю Мошкаловой Гаухар Надирбековне степени доктора философии (PhD).

Официальный рецензент:

к.м.н., акушер-гинеколог,
Главный врач Международного
клинического центра репродуктологии PERSONA

Шолпан

Карибаева Шолпан Кенесовна

Подпись к.м.н., врача
акушера-гинеколога высшей категории,
Главного врача Международного
клинического центра репродуктологии PERSONA Карибаевой Ш.К., заверяю

