

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).	Исследования проводились в период 2022-2024 гг. в рамках научно-технической программы «Разработка молекулярной диагностики нарушений репродуктивного здоровья женщин». (ИРН AP14870089)
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо</u> раскрыта/не раскрыта.	Исследование обладает высокой научной значимостью и направлено на решение актуальной проблемы – повышения эффективности прегравидарной подготовки у женщин с репродуктивными потерями. Работа охватывает причины неудач имплантации и самопроизвольных выкидышей, обусловленных нарушением рецептивности эндометрия. В рамках исследования проведён

			транскриптомный анализ экспрессии генов иммунного ответа (C4BPA, IL15, HAND2, VEGFB, CXCL1), на основании которого разработан алгоритм прогнозирования успешности имплантации, позволяющий выделять группы риска и повышать эффективность программ экстракорпорального оплодотворения.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u> ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Диссертация представляет собой завершённое, самостоятельное научное исследование. Все этапы работы, включая разработку методологической основы, сбор эмпирических данных, их статистическую обработку, формулирование научно обоснованных выводов, а также оформление текста диссертации, выполнены диссертантом самостоятельно.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u> ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	<p>Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме охраны репродуктивного здоровья населения и соответствует приоритетным направлениям государственной программы «Аңсаған сәби», направленной на расширение доступа к вспомогательным репродуктивным технологиям, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).</p> <p>Репродуктивные потери, в частности рецидив неудач имплантации, составляют более 50% в программах ЭКО и напрямую связаны с нарушениями рецептивности эндометрия. Рецептивность эндометрия уже определена как ключевой фактор, влияющий на частоту успешного ЭКО. В этих условиях возрастает значение ультразвуковой диагностики и молекулярных методов оценки состояния эндометрия.</p> <p>Особую значимость представляет разработка алгоритма прогнозирования успешности имплантации на основе комплексной оценки факторов риска, инструментальных данных и транскриптомного анализа экспрессии генов иммунного ответа в «имплантационное окно». Это направление имеет высокую практическую ценность для повышения эффективности прегравидарной подготовки и реализации программ ЭКО.</p> <p>Высокая актуальность диссертационной работы имеет отражение в разделе «Введение».</p>
		4.2 Содержание диссертации	Содержание диссертации полностью соответствует её теме. Во

	<p>отражает тему диссертации: <u>1) отражает;</u> 2) частично отражает; 3) не отражает.</p>	<p>введении обоснована актуальность проблемы нарушений имплантации и эффективность транскриптомного анализа, сформулированы цель и задачи. Обзор литературы охватывает ключевые аспекты репродуктивных потерь, значимость толщины эндометрия, инструментальные методы и экспрессию генов иммунного ответа в период «имплантационного окна». Методология адекватна целям исследования. В разделе с результатами представлены оригинальные данные, позволившие выявить ключевые барьеры успешной имплантации и на их основе разработать алгоритм прогноза её исхода. Выводы и рекомендации подтверждают практическую значимость работы.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: <u>1) соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи рецензируемой работы полностью соответствует заявленной теме диссертации. Цель исследования – изучить патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями на основе комплексной оценки эндометрия с использованием инструментальных и транскриптомных методов. Задачи исследования последовательны, четко отражают процесс выполнения диссертационной работы и направлены на достижение поставленной цели.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Структура диссертации отличается последовательностью и внутренней логической согласованностью. Все разделы исследования взаимосвязаны между собой и представляют собой единое целое. Полученные в ходе работы научные результаты органично вытекают из поставленных задач, а сформулированные выводы основаны на достоверных данных и подтверждают завершённость и целостность исследования. Такое построение диссертации свидетельствует о методологической обоснованности работы и высокой степени её научной проработки.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p>	<p>Автором предложены обоснованные и научно выверенные подходы, сопоставленные с существующими решениями в данной области и подвергнутые критическому анализу. Разработанный алгоритм, направленный на повышение эффективности программ</p>

		<p><u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>экстракорпорального оплодотворения, отличается высокой степенью практической значимости и потенциальной применимостью в клинической практике. Его внедрение в систему здравоохранения способствует не только повышению информированности женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, но и формированию ответственного отношения к этапу прегравидарной подготовки, что, в свою очередь, повышает вероятность успешной имплантации и вынашивания беременности.</p>
5.	Принцип новизны научной	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p><u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Результаты, представленные в диссертационной работе, обладают достаточной степенью научной новизны и представляют собой самостоятельный вклад автора в развитие репродуктивной медицины. Впервые на основе системного анализа клинических, инструментальных и молекулярно-генетических данных была осуществлена комплексная оценка факторов риска рецидивов репродуктивных потерь у женщин с неудачами имплантации и самопроизвольными выкидышами в анамнезе.</p> <p>На основе систематического обзора зарубежной литературы, ретроспективного анализа данных по эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также логистического регрессионного моделирования, выделены клинически значимые факторы, влияющие на исходы имплантации. В их числе: толщина эндометрия ≤ 7 мм, внутриматочные вмешательства, хронический эндометрит, наличие внематочной беременности и предыдущие неудачные попытки ЭКО.</p> <p>Новым подходом является использование транскриптомного анализа биоптатов эндометрия, проведённого в период «имплантационного окна», для оценки экспрессии генов иммунного ответа (C4BPA, IL15, HAND2, VEGFB, CXCL1). Выявленные изменения уровня транскрипции указанных генов у пациенток с нарушением рецептивности эндометрия обосновывают патогенетическую связь с повторными репродуктивными потерями.</p> <p>Разработан оригинальный алгоритм прогнозирования успешности имплантации, основанный на сочетании клинических,</p>

			<p>инструментальных и молекулярно-генетических показателей. Применение данного алгоритма в клинической практике позволяет повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий и расширить возможности персонализированного подхода к прегравидарной подготовке.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p><u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Выводы, представленные в диссертационной работе, являются научно обоснованными, логически вытекают из целей и задач исследования, а также соответствуют полученным результатам. Они обладают внутренней логикой, согласованностью и отражают как теоретическую, так и практическую значимость проведённого исследования. Новизна и достоверность выводов подтверждаются использованием современных методов анализа, достаточной выборкой и корректной статистической обработкой данных.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p><u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Диссертационная работа представляет собой весомый вклад в развитие репродуктивной медицины и содержит научно обоснованные положения, обладающие новизной. Впервые проведён транскриптомный анализ экспрессии генов иммунного ответа (C4BPA, IL15, HAND2, VEGFB, CXCL1) у женщин с рецидивами репродуктивных потерь, что позволило усовершенствовать подходы к диагностике нарушений рецептивности эндометрия и выделить группы повышенного риска.</p> <p>Разработан и научно обоснован алгоритм прогнозирования успешности имплантации в циклах ЭКО, основанный на совокупной оценке клинических факторов и данных транскриптомного анализа. Алгоритм позволяет повысить эффективность прегравидарной подготовки, способствует раннему выявлению пациенток с высоким риском репродуктивных потерь и формированию индивидуализированных тактик ведения.</p> <p>Практическая значимость предложенного подхода подтверждается его комплексным характером, объединяющим современные диагностические, технологические и управленческие решения, что обеспечивает его внедрение в систему оказания специализированной медицинской помощи и повышает результативность</p>

			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 диссертации теоретически обоснованы и подтверждены. Соискатель применила комплексный подход, исследуя факторы риска формирования «тонкого эндометрия», данные инструментальных методов и результаты транскриптомного анализа экспрессии генов иммунного ответа в период «имплантационного окна». Выводы, основанные на анализе данных, логично следуют из полученных результатов, что подтверждают непрерывность и обоснованность аргументации.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p><u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; <u>2) нет;</u> 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет;</p>	<p>Основные научные положения, представленные в диссертационной работе, обоснованы результатами, полученными в ходе самостоятельного научного исследования, и 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. Положения обладают достаточной степенью научной новизны, не являются тривиальными и имеют высокий потенциал практического применения.</p> <p>1. Установлено, что толщина эндометрия является важным независимым прогностическим фактором для оценки вероятности наступления внутриматочной беременности, риска внематочной беременности и самопроизвольного аборта. Значение толщины эндометрия менее 7 мм существенно снижает вероятность наступления беременности и одновременно повышает риски её осложнённого течения. Проведён анализ факторов риска рецидивов репродуктивных потерь, а также оценена прогностическая значимость толщины эндометрия у женщин с анамнезом самопроизвольных выкидышей и неудач имплантации. Исследование выполнено с применением систематического обзора литературы, мониторинга эффективности программ ЭКО и ретроспективного логистического регрессионного анализа. Полученные результаты представлены на научных и научно-практических конференциях, а</p>

		<p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; <u>3) широкий;</u> 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>также опубликованы в высокорейтинговых научных журналах. Достоверность и практическая значимость положения подтверждены результатами исследований, обладающими высокой степенью оригинальности и прикладной ценности.</p> <p>2. В ходе проведённого транскриптомного анализа экспрессии генов иммунного ответа в биоптатах эндометрия у женщин с репродуктивными потерями были выявлены молекулярные маркеры, ассоциированные с нарушением рецептивности эндометрия. Эти научные результаты подтверждены публикациями в международных рецензируемых изданиях и обладают новизной, научной значимостью и широким потенциалом внедрения в клиническую практику.</p> <p>3. Разработан алгоритм прогнозирования риска неудачной имплантации у женщин с бесплодием, обусловленным тонким эндометрием, основанный на совокупной оценке клинико-анамнестических и иммуногенетических факторов. Алгоритм позволяет выделять группы высокого риска, что имеет важное значение для проведения персонализированной прегравидарной подготовки. Данное положение подтверждено эмпирическими данными, опубликованными в научных изданиях, и обладает доказанной научной новизной, практической значимостью и актуальностью для системы репродуктивного здравоохранения.</p>
8.	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Выбор методологического подхода в диссертационной работе отличается высокой степенью научной обоснованности и внутренней согласованности как в целом, так и в контексте решения поставленных задач. Методология исследования подробно представлена и аргументирована в соответствующем разделе диссертации («Материалы и методы»), что свидетельствует о корректности и полноте используемого научного инструментария.</p> <p>В работе использованы современные научные подходы, включающие как ретроспективный, так и проспективный анализ, логистический регрессионный анализ, наблюдательное исследование типа «случай – контроль», а также аналитические и статистические методы обработки данных. Применённая методология позволила всесторонне</p>

			<p>изучить комплекс факторов риска, способствующих рецидиву репродуктивных потерь, провести транскриптомный анализ экспрессии генов иммунного ответа в эндометрии и на основании полученных данных разработать эффективные и практико-ориентированные диагностические и прогностические решения.</p>
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов статистического анализа и актуальных инструментов обработки данных. Анализ проводился с применением специализированного программного обеспечения SPSS и Jamovi. Статистическая обработка включала использование U-критерия Манна–Уитни для оценки различий между группами, коэффициента ранговой корреляции Спирмена – для анализа взаимосвязей между переменными, а также FDR-коррекцию p-значений при множественных сравнениях. Применение современных цифровых инструментов обеспечило высокую точность расчетов, надёжность полученных результатов анализа.</p>
		<p>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):</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Выводы и основные положения, представленные в диссертации, являются логичным результатом проведённого исследования. Все выявленные закономерности и взаимосвязи подтверждены статистически значимыми данными. Сравнительный анализ данных, полученных в исследуемых группах пациентов, проведён с соблюдением требований доказательной медицины, что подтверждает достоверность и обоснованность полученных результатов.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично подтверждены</u>/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Ключевые положения диссертационного исследования подтверждены ссылками на актуальные и достоверные научные источники. Разделы «Введение» и «Обзор литературы» содержат систематизированный анализ современных публикаций, отражающих текущее состояние научной разработки рассматриваемой проблемы. Используемые</p>

			источники охватывают как отечественные, так и международные исследования, что подтверждает актуальность и научную обоснованность выбранной темы.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не достаточны</u> для литературного обзора.	В диссертационной работе представлен всесторонний и критический анализ современной научной литературы, включающий 133 библиографических источника, охватывающих как отечественные, так и зарубежные исследования. Проведённый обзор позволяет всесторонне осветить патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия и значение толщины эндометрия в структуре репродуктивных потерь. Литературный обзор отличается высокой степенью обоснованности и полноты, включает актуальные теоретические и практические подходы, а также отражает современные тенденции и существующие барьеры в области репродуктивной медицины.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1) да;</u> 2) нет.	Диссертация углубляет теоретические представления о роли толщины эндометрия и нарушений его рецептивности в репродуктивных потерях. Результаты транскриптомного анализа имеют практическую ценность и могут быть использованы в образовательных программах для подготовки и повышения квалификации специалистов.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1) да;</u> 2) нет.	Результаты диссертационной работы обладают высокой практической значимостью. Разработанный алгоритм прогнозирования успешности имплантации на основе оценки клинико-anamnestических, инструментальных и молекулярно-генетических показателей может быть интегрирован в систему здравоохранения и использован в практике учреждений, оказывающих помощь в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. Его применение способствует повышению эффективности прегравидарной подготовки и индивидуализации подходов к ведению пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложенные в диссертационной работе рекомендации отличаются научной новизной, обоснованностью и воспроизводимостью. Они направлены на совершенствование подходов к прегравидарной

		<p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>подготовке женщин с риском репродуктивных потерь и могут быть внедрены в практику учреждений, специализирующихся на оказании помощи в рамках программ экстракорпорального оплодотворения.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Диссертация отличается высоким уровнем академического стиля, ясностью формулировок, логичностью и последовательностью изложения. Структура работы соответствует установленным требованиям к научным исследованиям, что обеспечивает её доступность и полноту восприятия.</p>
11.	<p>Замечания к диссертации</p>	<p>1) В разделе «Нормативные ссылки» следовало бы конкретизировать наименования стандартов, на которые</p> <p>2) В таблице 1 «Программа исследования» желательно было указать все методы, использованные автором в соответствии с поставленными задачами.</p> <p>3) Часть таблиц, относящихся к анализу факторов риска в систематическом обзоре и содержащих характеристики включённых исследований, размещена в приложениях к диссертации, однако их размещение в основном тексте было бы более уместным и способствовало бы лучшему восприятию представленной информации.</p>	
12.	<p>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)</p>	<p>Публикации по теме диссертационной работы отличаются высоким качеством и соответствуют международным стандартам, что подтверждается их публикацией в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных, а также в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Статьи основаны на современных методологических подходах и отвечают требованиям международных журналов, что свидетельствует об актуальности проведенного исследования, а также о комплексном подходе к изучению заявленных проблем.</p>	
13.	<p>Решение официального рецензента</p>	<p>Диссертационная работа Мошкаловой Гаухар Надирбековны на тему «Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями» представляет собой завершённое научное исследование, обладающее актуальностью, научной новизной, практической значимостью, а также полнотой и обоснованностью изложенных материалов и выводов. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной</p>	

программе 8D10141 – «Медицина». В связи с вышеизложенным, прошу ходатайствовать перед Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан о присуждении Мошкаловой Гаухар Надирбековне степени доктора философии (PhD).

Официальный рецензент:

Кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор,
Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
НАО «Медицинский университет Семей»



[Handwritten signature] Танышета Гульят Алтынгазиновна

Подпись к.м.н., ассоциированного профессора, врача
акушера-гинеколога высшей категории
заведующей кафедрой акушерства и гинекологии им. А.А. Козбагарова
НАО «Медицинский университет Семей» Танышевой Г.А., заверяю

