ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Жуцзыгули Абудувайли на тему: « Роль протеина ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. акушерство и гинекология

Актуальность. Бесплодный брак остается важной социально-медицинской проблемой во всем мире. Зачастую преодоление бесплодия возможно только при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Известно, что после ВРТ риск ранних репродуктивных потерь высок. Преодолев бесплодие, важно обеспечить благоприятный гестационный процесс. До настоящего времени этиология и патогенез ранних репродуктивных потерь до конца не изучены и в их патогенезе определены дисфункция эндотелия, нарушения иммунологические, гормональные и свертывания крови. Многочисленными исследованиями идентифицированы такие факторы риска ранних репродуктивных потерь как воспалительные заболевания органов малого таза, дисменорея, внутриматочные вмещательства, предыдущие потери беременности, анатомические аномалии матки, миомы, спаечный процесс и полипоз матки. Дискутабельными остаются вопросы значимости факторов риска ранних репродуктивных потерь и кумулятивный эффект при сочетании их.

Процесс имплантации бластоцисты зависит от качественного выполнения всех функций децидуальной оболочки эндометрия, что в свою очередь зависит от воздействия прогестерона. Децидуализация, представляющая собой пролиферацию и дифференцировку эмбриона, определяет качество имплантации эмбриона за счет обеспечения эмбриона факторами роста и цитокинами; регуляции местного иммунного ответа на границе плода и матери; поддержки гомеостаза тканей при инвазии

трофобластов; защиты бластоцисты от воспаления и активных форм кислорода; поддержки ангиогенных процессов.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что вопросы взаимодействия группы сигнальных белков суперсемейства трансформирующих факторов роста β (TGFβ) , которые экспрессируются в матке на ранних сроках беременности и участвуют в регуляции клеточных, молекулярных и эпигенетических механизмов процесса децидуализации до сих пор до конца не изучены. Требуют дальнейшего изучения механизмы взаимодействия транформирующих факторов роста, рецепторов типа II и типа I, участвующих в имплантации. В отношении роли ALK5 (рецептор типа I) в исследованиях показаны противоречивые эффекты. Учитывая противоречивость данных литературы о влиянии TGFβ1 на процесс децидуализации и взаимодействия лигенд-рецептор с активизацией ALK5, выполненное исследование определило роль ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении ВРТ. Уточнение роли ALK5 в генезе ранних потерь беременности после ВРТ вносит новые дополнения в патогенез ранних потерь беременности, что важно для реабилитационных мероприятий при патологии матки, являющейся фактором риска несостоятельной децидуализации.

Основные научные результаты в рамках требований к кандидатским диссертациям. Раскрыв актуальность запланированного исследования, автор грамотно определила цель, для решении которой были поставлены и успешно решены задачи. Диссертация имеет классическое построение, содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, главу собственных исследований, главу обобщения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы.

Во введении диссертантом представлено собственное видение актуальности проведенных исследований, сформирована цель, обозначены

задачи для её достижения, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен современный взгляд на проблему ранних репродуктивных потерь, в том числе после ВРТ. Диссертантом проанализированы работы, касающиеся аспектов факторов риска ранних репродуктивных потерь и роли ALK5 в патогенезе ранних репродуктивных потерь.

В глава 2 описана организация исследования, дизайн исследования. Автором проведено ретроспективное и проспективное исследование. Для изучения факторов риска ранних репродуктивных потерь при ВРТ проведен сравнительный анализ 60 случаев с индуцированной беременностью после ВРТ, закончившиеся ранним самопроизвольным абортом и 60 случаев с ВРТ и беременностью без осложнений. Для выявления закономерных уровней экспрессии протеина ALK5 при ранних репродуктивных потерях исследована децидуальная ткань 40 абортивного материала, в которой иммуногистохимически определяли экспрессию маркера. В исследовании использованы современные методы исследования.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований. Изучение факторов риска ранних репродуктивных потерь при ВРТ позволило диссертанту выявить ведущие факторы ранних репродуктивных потерь у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Наиболее значимыми факторами риска оказались воспалительные нарушения биоценоза влагалища эндометриоз, миома матки, патология шейки матки. Диссертант выделяет также важные факторы риска ранних репродуктивных потерь: метаболический синдром, оперативные вмешательства на органах малого таза, хронические заболевания мочевыделительной системы вторичное бесплодие, артифициальный аборт, 3 и более неудачных попыток ВРТ, наиболее часто проведенные с помощью метода ICSI. Отмечен кумулятивный эффект сочетанного воздействия факторов риска –

длительности бесплодия и эндокринного и трубно-перитонеального факторов вторичного бесплодие и артифициальном аборте.

Диссертантом изучен уровень экспрессии TGFBR1 в децидуальных клетках, клетках синцитиотрофобласта, эпителии желез эндометрия, в клетках стромы и показано статистически значимое снижение во всех участках плаценты, а минимальная экспрессия TGFBR1 обнаружена в строме эндометрия у женщин при осложненном течении беременности после ВРТ. Автор установила корреляционную зависимость ранних репродуктивных потерь с уровнем экспрессии TGFBR1 во всех участках плаценты и эндометрии. Данная часть исследования позволила уточнить прогностическое и клиническое значение определения экспрессии протеина ALK5 в развитии ранних репродуктивных потерь в циклах ЭКО.

В главе 5 «Обсуждение полученных результатов» представлены сравнительные аналитические данные всех разделов исследования, автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов, на основание которых сделаны вполне адекватные выводы и практические рекомендации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации подтверждаются статистически обработанным материалом и их достоверность не вызывает сомнения.

Научную новизну исследования определяют результаты значимости сочетанного воздействия факторов риска ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Диссертантом доказана роль низкого уровня экспрессии ALK5 в нарушениях процесса децидуализации и в генезе ранних репродуктивных потерь при ВРТ. Установлено, что уровень экспрессии ALK5 в децидуальной ткани является предиктором эмбриональных потерь после вспомогательных репродуктивных технологий.

Практическая значимость исследования заключается в предложениях практическим врачам проводить оценку факторов риска ранних репродуктивных потерь и диагностического лабораторного

алгоритма, включающего определение показателей цитокинового профиля и оценку экспрессии ALK5 в ткани эндометрия или в абортивном материале в случае репродуктивных потерь при планировании беременности с использованием ВРТ.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном его участии на всех этапах проведенных исследований, получении исходных данных, сбора и обработки первичного материала, подготовки публикации, рационализаторских предложений и докладов. Основной и решающий объём работы выполнен соискателем самостоятельно, содержит ряд новых результатов и свидетельствует о личном вкладе диссертанта в науку.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации подтверждается анализом большого количества современной научной литературы; достаточным количеством обследованных больных, сформированных по однородным критериям; логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных, методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом. Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов, проведённых научно-исследовательских работ и отражают поставленные цели и задачи. По материалам диссертационной работы имеются публикации в достаточном количестве.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии системы последипломного образования.

Принципиальных замечаний по поводу выполненной диссертационный работы нет, но имеются вопросы:

1. Какую диагностическую манипуляцию (биопсию эндометрия?) Вы предполагаете использовать для получения материала с целью иммуногистохимического исследования экспрессии ALK5 в ткани эндометрии при прегравидарной подготовке женщин, готовящихся к ЭКО?

2. Что Вы имеете в виду, когда говорите в практических рекомендациях о резервах уменьшения случаев ранних репродуктивных потерь после ВРТ – новые протоколы подготовки эндометрия и ведения беременности? Или более широкий охват женщин с несостоятельным эндометрием за счет оптимизации диагностики?

Заключение.

Диссертация Жуцзыгули Абудувайли на тему: « Роль протеина ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. акушерство и гинекология соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», и соискатель Жуцзыгули Абудувайли заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. акушерство и гинекология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Д.м.н, доцент, зав. акушерским отделом ГУ « НИИ АГ и П» МЗ и СЗН РТ

_____ Камилова Мархабо Ядгаровна

Дата 24.10. 2023 год