ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Жуцзыгули Абдувайли 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 темы.

Несмотря на прогрессивное развитие и совершенствование программ ВРТ частота ранних репродуктивных потерь остается недопустимо высокой. Безусловно, своя правда есть у каждого из многочисленных исследователей клеточных, молекулярных и эпигенетических механизмов несостоятельности процесса имплантации, продолжаются острые дискуссии по поводу невынашивания беременности, достигнутой по программам ВРТ, но при этом лишь пополняется панель факторов риска, не имеющая системной панорамы. В настоящее время аксиома формата эмбрион в качестве аллотрансплантата для организма матери справедливо привлекает особое внимание к изучению влияния иммунологических факторов, Однако, понятно, что для верификации этиологического фундаментального представления, позволяющего вырабатывать стратегию преодоления дефектов имплантации, простого накопления фактов недостаточно. Конечный эффект репродукции человека однозначно суммарный, определяется системным взаимодействием и взаимовлиянием разнонаправленно ориентированных многочисленных молекулярно-биологических субстанций. В этом плане автор обоснованно выделила интерес к возможной полифункциональной роли и сигнальных путях суперсемейства TGF-β, известного участника, триггера и модулятора различных физиологических и патофизиологических процессов в организме человека. В приложении к проблемам репродуктивной медицины результаты единичных исследований не дают возможность делать определенные выводы о патогенетической связи ранних репродуктивных потерь с TGF-β, а относительно беременности после ВРТ предметные исследования не проводились.

В таком случае актуальность представленной автором работы не вызывает сомнений, поскольку целенаправленный последовательный анализ проблемы, позволяет сформировать и обозначить в едином патогенетическом процессе ключевые точки сопряженной совокупности показателей морфофункционального и иммунного статуса эндометрия, модулирующего физиологическую восприимчивость организма матери к плодному яйцу и пролонгированию беременности.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 151 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, двух глав с последовательным изложением характеристики обследованных, методов исследования, изложением результатов собственных исследований, обсуждением полученных

результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой в работе литературы. Список включает 230 наименований, из них 32 - отечественных и 161 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована информативными 16 таблицами и 8 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы с учетом значимой роли ВРТ в ситуации высоких показателей бесплодия в РФ и в мире. В тоже время автор справедливо подчеркивает, что использование достижений многочисленных междисциплинарных исследований не всегда обеспечивает благополучное пролонгирование беременности, особенно, на ранних этапах гестации и проблема ранних репродуктивных потерь, в том числе повторных, настоятельно требует разработки новых предиктивных факторов. программируемых профилактических, диагностических и терапевтических подходов. Накопленный богатый опыт фундаментальных исследований показал, что в природе ничего не бывает поотдельности, но узловым ключевым моментом состоятельности ВРТ является восприимчивость эндометрия при условии синхронизации влияния многочисленных биофизиологических субстанций со стороны матери и эмбриона.

Автором грамотно предметно выделены особо значимые показатели, звенья и взаимосвязи сигнальных процессов в приложении к реализации механизмов децидуализации слизистой эндометрия, имеющие, до настоящего времени, разрозненные противоречивые характеристики. В контексте общих и концептуальных представлений о необходимости дальнейшего изучения клеточных, молекулярных и эпигенетических механизмов имплантации, автор, грамотно оперируя новейшими достижениями в области иммунологии, выделила и обозначила доминантные для решения поставленных в работе задач свойства семейства функционально-биологических субстанций, лежащих в основе децидуализации, справедливо подчеркивая актуальность целенаправленной научно-обоснованной детализации совокупных сопряженных связей с передачей сигналов суперсемейства TGFβ.

Представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи исследования.

Глава 1. Проведен анализ публикаций российских и зарубежных исследователей, отражающих современные статистические данные о демографических тенденциях, показателях репродуктивного здоровья населения и ранних репродуктивных потерях, в том числе после программы ВРТ. Обозначены многочисленные факторы, имеющие возможное патогенетическое значение для реализации ранних репродуктивных потерь, спорадических выкидышей и привычного невынашивания. В тоже время автор подчеркивает, что концептуально обозначенные стандарты терапии не существуют.

Автор акцентирует свою позицию, опираясь на то, что проблема лечения бесплодия признана приоритетным направлением государственных программ здравоохранения РФ. Дана характеристика современным техническим и клиническим возможностям различных программ ВРТ, приоритетным по

сравнению с традиционными методами лечения бесплодия. Приводятся статистические данные относительно репродуктивных потерь при беременности, наступившей по программе ВРТ. Аналитически, в форме дискуссии разбираются факторы риска ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ, определяющих роль неудачной имплантации. Особое внимание в приложении к проведенному исследованию уделяется значению возраста женщины, генетическим показателям, гормональному статусу, репродуктивному анамнезу, экстрагенитальным заболеваниям, никотиновой аддикции, стрессовым ситуациям, локальным и системным характеристикам иммуннологической толерантности, воспалительным заболеваниям, особенностям программы ЭКО в структуре показателей имплантации, наступления клинической беременности, пролонгирования беременности и успешного живорождения.

Профессионально, детально и черезвычайно интересно автор анализирует данные современной литературы о полифункциональной роли и сигнальных путях семейства трансформирующего фактора роста-b, предметно о роли ALK5 в механизмах репродукции, которые подтверждают актуальность и принципиальную обоснованность выбора тематической направленности проведеннной автором научно-исследовательской работы. На основании результатов многочисленных экспериментальных исследований коллег понимание возможного вектора активности и механизмов стабильности рецептора ALK5, в определенной степени, в ученом мире согласовано и доказано непосредственное влияние на децидуальные клетки и опосредованное- на ключевые регуляторы развития трофобласта,. Однако, нельзя не согласиться с автором в том, что единичные, разрозненные и, нередко, противоречивые показатели об участии ALK5 в васкулогенезе и ангиогенезе при формировании сосудистой системы эмбриона, полученные на различных модельных животных, требуют анализа в организме женщины при индуцированной беременности, тем более, по программе ВРТ. От решения этих приоритетных вопросов принципиально зависит состоятельность ключевого этапа эмбриогенеза, а, именно, непосредственное участие в огромной цепочке факторов, реализующих имплантацию и физиологическое пролонгирование гестационного процесса

Клинический материал репрезентативный, проведен выборочный ретроспективный клинико-статистический анализ из 1274 медицинских карт беременных, вступивших в программу ВРТ за два года и закончившихся на сроке 6-8 недель самопроизвольным абортом или имевших благополучную пролонгацию. Учитывались практически все анамнестические, социальные, клинические, репродуктивные факторы, которые могли рассматриваться как определяющие условия течения беременности (более 20 факторов). Группирующие признаки выбраны логично. В сравниваемых когортах касательно критериев включения профессионально унифицированы исходные показатели, В итоге дана комплексная и детальная характеристика обследованных женщин в качестве базовой платформы возможных факторов риска ранних репродуктивных потерь- выявление, поиск и верификация,

значимость их сочетания и причинно-следственных отношений у женщин с ранними репродуктивными потерями.

Дизайн исследования грамотно построен соответственно поставленным задачам и с учетом методов исследования. Формат представленного исследования соответствует научной тематике, методически выверен, проведен с использованием информативных методик, последовательно, на современном оборудовании.

Благодаря профессиональному уровню, настойчивости, трудолюбию соискателя впервые, соответственно заданной теме, проведено совокупное комплексное и специальное исследование с целенаправленным корректным подбором показателей, качественных и количественных методик. При ранних репродуктивных потерях получена уникальная возможность провести сравнительный морфофункциональный анализ биологического материала и ИГХ анализ экспрессии ALK5 по авторской каллибровке именно в децидуальной ткани с оценкой прогностического и клинического значения для беременности по программе ВРТ в идентичных независимых общеклинических и гестационных условиях.

Статистические методы обработки полученных результатов современные, выбор программы вариабельный, адекватный каждой клинической когорте, методу исследования, поставленной задаче, количественным и качественным показателям, для прогностической оценки влияния отдельных факторных признаков, характера и силы взаимосвязей между исследуемыми показателями и т.д. Полученные статистические данные использованы с позиции доказательной медицины.

Результаты собственных исследований (глава 3)

Впервые среди всех обследованных женщин методично скрупулезно, дифференцированно, детально подобран фактический материал клинико-анамнестического и клинико-лабораторного обследования, имея в виду профиль ранних репродуктивных потерь и оценку роли протеина ALK5 в успешности программ ВРТ. Результаты черезвычайно трудоемкой работы подчеркивают приверженность автора актуальной целевой установке на совокупный анализ всех возможных параметров, проявляющих этиологическое и патогенетическое участие в состоятельности беременности после программ ВРТ проведена впервые. При этом автор доказала возможность выделить и оценить основные качественные, количественные, ситуационные и содружественные характеристики для формирования группы риска по ранним репродуктивным потерям в программах ВРТ на клиническом уровне с учетом возраста, воспалительных заболеваний, верифицированного эндометриоза, срока и типа бесплодия, отягощенного репродуктивного анамнеза, типа и количества протоколов ВРТ, а также впервые выделить наиболее значимых комбинации этих факторов. Однако, аналитически оценивая предел прогностических возможностей полученных

клинико-анамнестических показателей нельзя не согласиться с автором в том, что на этом уровне верифицировать доминирующий этиологический фактор ранних репродуктивных потерь не возможно. В тоже время установка на коммулятивный эффект различных комбинаций значимых факторов расширяет возможности прогнозирования и, в определенной степени, имеет персонализированный характер. Поэтому автор обоснованно рекомендует такой профилактический неинвазивный подход к использованию в алгоритме предгравидационного обследования женщин, вступающих в программы ВРТ, в том числе, и как навигатор для возможного в дальнейшем углубленного обследования биологического материала для оценки роли ALK5 при неудачной беременности. Получается профилактика повторных нарушений, ошибок? Что может быть стратегически важнее? Оригинальная профессиональная мудрая рекомендация для репродуктологов. Импонирует также то, что поисковая целевая работа проводилась наряду с поучительной активной позицией автора в стремлении получить также объективные свидетельства о факторах, которые могут приводить к гипердиагностике. Это отличает представленную работу от многих других, традиционно нацеленных только на положительные результаты, подчеркивает научную принципиальность автора и имеет крайне важное практическое значение.

Особый интерес и актуальность работы проявилась по результатам ИГХ исследований. Принимая во внимание современные данные о ключевой роли состояния иммунного статуса на локальном и системном уровне в процессах имплантации и пролонгировании беременности автор впервые провела ИГХ исследование децидуальной ткани при ранних репродуктивных потерях у женщин с физиологическим течением беременности и при самопроизвольном прерывании беременности после ВРТ в первом триместре, имея в виду оценку экспрессии протеина ALK5. Следует подчеркнуть, что в представленной работе наблюдается черезвычайно важная последовательность анализа и обсуждения полученных результатов. Автор не «перепрыгнула» через традиционное морфологическое исследование эндометрия и корректно с фотографической точностью, подтвержденной иллюстративно, описала в биологическом материале дифференцированно клеточный состав и строму эндометрия, множественные фрагменты ворсин хориона, покрытых синцитием и цитотрофобластом а, также, фрагменты децидуальной ткани с выраженными дистрофическими изменениями децидуальных клеток. Определена локация иммуногистохимической положительнй экспрессии TGFBR1 при раннем самопроизвольном аборте после ВРТ, представленная в децидуальных клетках, синцитиотрофобласте, в железистом эпителии эндометрия и фибробластах стромы. Статистически подтверждены значимые количественные различия с показателями, полученными от физиологически протекающей беременности. Более того, структурирована внутригрупповая панель показателей по площади экспрессии TGFBR1, что позволило выделить уровень максимальных значений площади экспрессии TGFBR1 в клетках синцитио- трофобласта при минимальных значениях в строме

эндометрия. Подобная уточняющая индикация имеет принципиальное методическое и теоретическое значение. В итоге, с учетом морфологических показателей, картирования и оценки экспрессии TGFBR1 авторская интерпретация причинно- следственных отношений в основе развития ранних репродуктивных потерь в формате нарушения баланса Th1 / Th2 с активацией цитотоксического звена, повреждением васкуло-ангиогенеза и нарушением развития трофобластической ткани выглядит правомерно и доказательно. Выделенные автором дополнительно к традиционным универсальным признакам морфологические и ИГХ ориентиры, имеют принципиальное значение для повышения эффективности работы практикующих патоморфологов.

Следовательно впервые в репродуктивной медицине автор сформировала клиническую модель для изучения механизмов ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ. Определены проявления закономерных свойств протеина ALK5 в децидуальной ткани в процессе физиологически протекающей гестации и вариабельность экспрессии ALK5, маркирующая при низких значениях в различных структурных отделах децидуальной ткани неудачи в программах ВРТ, подтвержденные статистическими корреляционными связями.

Представленная работа имеет актуальное научно-практическое значение и может рассматриваться как базовая клиническая и методическая панорама для решения актуальных акушерских и перинатальных проблем и разработки новых профилактических и лечебно- стратегических подходов, позволяющих повысить эффективность программ ВРТ.

Диссертация написана литературным языком, обращает внимание гибкость суждений автора. Работа информативно, доказательно иллюстрирована. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, логически вытекают из полученных результатов.

Личный вклад соискателя в исследование

Автор принимала активное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы, лично проводила клинико- лабораторные методы обследования, анализ полученных результатов гистологического и ИГХ исследования, медицинской документации, выполняла статистическую обработку полученных данных.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, обусловлена репрезентативной подборкой клинического материала и применением современных молекулярно- биологических методов обследования, обеспечена детальным сравнительным анализом полученных данных, адекватной статистической обработкой результатов, авторскими рекомендациями по предикции ранних репродуктивных потерь и стратегии сопровождения женщин. вступающих в протграммы ВРТ.

Оформление представленного исследования и список цитируемой в работе литературы соответствуют требованиям. предъявляемым к диссертациям.

По существу представленной работы замечаний нет.

Общая оценка- положительная.

В плане дискуссионного обсуждения представляется интересным получить ответы на следующие вопросы:

1. Каковы дальнейшие перспективы исследований влияния активности ALK1-7 на репродуктивную систему женщин?
2. Можно ли утверждать, что только у женщин старших возрастных групп, имеющих сопутствующие патологии экспрессия ALK5 может оказывать влияние на развитие ранних репродуктивных потерь после ВРТ?

3.Какими могут быть направления по улучшению перинатальных исходов в группе повышенного риска ранних репродуктивных потерь после ВРТ, выявленных на основании оценки экспрессии ALK5, на предгравидарном этапе?

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

Член диссертационного совета

д.м.н., профессор,

зав каф. акушерства, гинекологии и

репродуктологии СПбГУ Ниаури Д.А.

Дата