

## 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 специальности

3.1.4-акушерство и гинекология.

### Актуальность темы исследования

Репродуктивные потери являются актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии. К ним относят бесплодие, неэффективные протоколы ЭКО, самопроизвольное прерывание беременности, в том числе привычное невынашивание. Установлено, что только около 30 % концептов при естественном планировании беременности у человека завершается родами, около 50 % — прерывается еще до наступления очередной менструации, а 15–20 % — приходится на потери клинической беременности [Choudhury S, Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF].

Максимальное число прерываний беременности происходит в I триместре, причем около 70 % — до 8 недель. До сих пор принято считать, что спорадическое прерывание беременности на ранних сроках — это проявления естественного отбора: у 60 % абортусов диагностируется аномальный кариотип. При этом при повторных потерях частота генетически неполноценных эмбрионов значительно ниже [Беспалова О.Н]. По мнению многих специалистов, в 80 % случаев причиной повторных прерываний беременности являются иммунологические [Тетруашвили Н.К., Сельков С.А.]. За последние 20 лет описано значительное число различных иммунологических факторов, имеющих большое значение для процессов оплодотворения, имплантации и плацентации. При этом доказательная база о роли каждого иммунологического фактора в патогенезе репродуктивных неудач продолжает формироваться .

Общепризнанным и единственным способом преодоления, как женского, так и мужского бесплодия, являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Основными компонентами эффективных протоколов ВРТ являются морфологически полноценный эмбрион, оптимальные структурно-функциональные характеристики эндометрия и адекватная прегравидарная и посттрансферная гормональная терапия. На протяжении последних лет были достигнуты значимые успехи в эмбриологии с проведением предимплантационной генетической диагностики для снижения частоты переноса генетически неполноценных эмбрионов [Yanagida A., Fu J]. Эндометрий

продолжает оставаться недооцененным звеном репродуктивных неудач маточного генеза, и, к сожалению, обеспечивает неэффективность протоколов ВРТ и высокий уровень выкидышей на ранних сроках [Salker M., Малышкина А.И]. Полнота циклической трансформации эндометрия и формирования полноценных имплантационных механизмов основана на балансе иммунологического, микробиологического и биохимического компонентов для создания микроокружения бластоцисты в зоне имплантации [Богданова И.М., Shah N.M.]. Иммунологический профиль эндометрия один из значимых компонентов прегравидарного и гравидарного эндометрия. Баланс иммунологических компонентов эндометрия является основополагающим фактором имплантационного потенциала эндометрия и иммунной толерантности на границе матери и плода.

Таким образом, тема представленного диссертационного исследования представляется актуальной и своевременной.

### **Научная новизна исследования**

Полученные результаты позволили дополнить патогенетическую концепцию развития репродуктивных потерь на ранних сроках гестации. Впервые установлено, что потеря беременности в первом триместре ассоциируется с нарушением процессов межклеточного взаимодействия, продукции гормонов и специфических белков беременности, которые являются индикаторами становления и функционирования плацентарного комплекса, эндотелиальной дисфункции и несостоятельности регуляции провоспалительных механизмов, в том числе и низкий уровень экспрессии ALK5 в децидуальной ткани. Впервые определены наиболее весомые комбинации основных факторов риска ранних репродуктивных потерь после вспомогательных репродуктивных технологий. Установлено, что уровень экспрессии ALK5 в децидуальной ткани является предиктором эмбриональных потерь после вспомогательных репродуктивных технологий. Впервые установлен фактор вероятного повышения пролиферативной активности Th1-лимфоцитов, что проявляется в иммунологической агрессии материнского организма по отношению к плоду, как возможный маркер прогнозирования негативных перинатальных последствий.

### **Практическая значимость исследования**

На основании определения факторов риска ранних репродуктивных потерь у женщин с индуцированной беременностью сформированы группы риска осложненного течения раннего гестационного периода, выделены критерии мониторинга и

пролонгирования беременности. Предложены предикторы прогнозирования нежелательных перинатальных последствий. На основе оценки уровня экспрессии TGFBR1 определены ранние прогностические критерии патологического течения беременности, обоснованы критерии формирования групп риска ранних репродуктивных потерь у женщин с бесплодием, получавшим лечение с помощью программы оплодотворения *in vitro*, что позволит в дальнейшем снизить частоту осложнений беременности и перинатальных потерь у этой категории пациенток.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование проведено на достаточном клиническом материале. Все полученные в ходе исследования данные обработаны с применением современных статистических методов. Вышеуказанное в совокупности обеспечивает достоверность результатов диссертационной работы и обоснованность основных положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 151 страницах печатного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций. Список использованных источников состоит из 230 наименований, из них 69 - отечественных и 161 - зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками.

Введение посвящено актуальности темы диссертационной работы, из него логично вытекает цель работы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также основные положения, выносимые на защиту, четко отражены и соответствуют требованиям, представляемым к кандидатским диссертациям.

Первая глава представляет собой обзор литературы, построенный на глубоком анализе отечественных и зарубежных источников.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Представлен дизайн исследования, отражены критерии включения и исключения. Для решения поставленных задач использованы современные методы исследования.

Третья глава содержит данные собственных исследований соискателя. Проведена подробная клинико-лабораторная характеристика обследованных пациенток, в

исследуемых группах проведен детальный сравнительный анализ данных. Проведенные исследования показали, что существует прямая корреляционная связь ранних репродуктивных потерь с возрастом старше 35 лет у беременных после применения ВРТ, что объясняется высокой частотой экстрагенитальной патологии и значительным процентом внутриматочных манипуляций перед планированием программы ВРТ. Ведущей причиной использования программ ВРТ среди исследуемого контингента женщин, выступает сочетанный фактор бесплодия – 44,2%. Гистологически подтвержденная плацентарная дисфункция, вероятно, связана с повышением пролиферативной активности Th1-лимфоцитов по причине критически низкого уровня положительной экспрессии TGFBR1, нарушающих формирование сосудистого русла, повреждающих плацентарную ткань и переориентируют иммунный ответ с Th2-типа на Th1 активации цитотоксического звена, что проявляется в иммунологической агрессии материнского организма по отношению к плоду.

В четвертой главе проведено обобщение полученных результатов и сопоставление их с данными мировой литературы, их подробный анализ и обсуждение.

Выводы диссертации и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе задачам и обоснованы фактическими данными.

Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 1 в журналах, индексируемых в Scopus.

В целом работа заслуживает положительной оценки.

В рамках дискуссионного обсуждения хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы видите дальнейшие перспективы исследований в выбранной Вами области?
2. Какие пути улучшения перинатальных исходов Вы видите в группе повышенного риска ранних репродуктивных потерь во время беременности после ВРТ на основании оценки экспрессии ALK5 в ткани эндометрия на предгравидарном этапе?

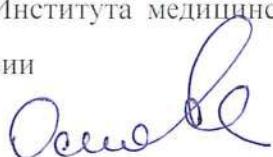
## Заключение

Диссертацию Жуцзыгули Абдувайли на тему: «Роль протеина ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Жуцзыгули Абдувайли заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4-акушерство и гинекология. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

д.м.н, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Осипова Н.А.



Дата 17.10.2023

