

## **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

Диссертационное исследование Жуцзыгули Абдувайли посвящено актуальной проблеме современного акушерства – профилактике ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Причины невынашивания беременности многочисленны и разнообразны. Условно их можно разделить на следующие основные группы; патологические состояния организма женщины; иммунологические факторы; генные и хромосомные нарушения; средовые факторы. Следует отметить, что до настоящего времени частота «неясных причин» преждевременного прерывания беременности остается высокой и достигает 12-41,2%.

Существует несколько путей по которым идет отторжение эмбриона организмом матери, основные из них: формирование симметричных (цитотоксичных) антител связываются с эмбриональными антигенами FAB-структурами. Далее, происходит активация системы комплемента Fc – сструктурой антител и в результате развиваются цитотоксические и фагоцитарные клеточные реакции, и в итоге – разрушение эмбриона. Th1 (T хелпер 1 типа) клеточный ответ доминирует, в противоположность эмбрио-протективному ответу Th2 (T хелперы 2 типа) клеток. Механизм деструкции эмбриона обусловлен Th1 (T хелперы 1 типа) лимфоцитами. Данный механизм опосредован цитокинами - TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), IFN $\gamma$  (интерферон  $\gamma$ ) и интерлейкинами 2,12 и 18. Во всех случаях abortогенного ответа материнской иммунной системы Th1 лимфоцитарные реакции превалируют над Th2 лимфоцитарным защитным ответом. Кроме прямого цитотоксического эффекта на клетки эмбриона, Th1 опосредованное повреждение эмбриона происходит посредством активации лимфокин-активированных киллерных клеток (LAK клетки). Th1 цитокины запускают систему коагуляции путем активации фермента прямой протромбиназы (fgl2), что выражается в образовании внутрисосудистых тромбов. Кровоток в сосудах эмбриона сначала снижается, а затем совсем прекращается («сосудистое отторжение»), что и является причиной выкидыши.

Ключ к перестройке иммунного ответа в направлении защиты эмбриона – прогестерон-блокирующий фактор, PIBF. PIBF вырабатывают CD56+ клетки находящиеся на фето-материнской поверхностной мемbrane. PIBF стимулирует выработку асимметричных антител, Th2 лимфоцитарный ответ и снижает активность естественных киллеров. Таким путем PIBF обеспечивает защиту эмбриона во время беременности путем иммуномодуляции.

Специфические антигены в ткани эндометрия индуцируют дифференцировку Т-хелперов на две субпопуляции: Th-1 и Th-2. Клетки Th-1 секретируют интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 (IL-2) и фактор некроза опухоли- $\beta$ , а Th-2 — IL-4, IL-5 и IL-10. Обе субпопуляции с преобладающим влиянием Th1 ответственны за продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Физиологическое течение беременности обеспечивается гуморальными иммунными реакциями Th2-типа. В свою очередь клеточное звено иммунитета Th1-типа может оказывать abortивное действие.

Патологическая активация естественных киллеров (NK) клеток и макрофагов способствует потере плода. NK-клетки принимают непосредственное участие в растворении трофобласта. Повышенное производство и секреция цитокинов, вызванное активацией макрофагов, влияет на NK-клетки. Белки, участвующие в воспалительной реакции, пролиферации и апоптозе эндометрия во время «окна имплантации», определяются экспрессией 25 генов.

В ряде литературных источников представлены убедительные данные о значительной роли белков эндометрия в процессах имплантации, наиболее значимым из которых является  $\alpha$ 2-микроглобулин фертильности (AMGF). AMGF выступает индикатором активности маточных желез, а плацентарный  $\alpha$ 1-микроглобулин (PAMG) – индикатором децидуализации эндометрия. При невынашивании беременности снижается продукция белков эндометрия, обладающих иммуносупрессивным действием (AMGF, PAMG).

Трансформирующие факторы роста в частности (TGF- $\beta$ ) регулируют процессы роста, пролиферации, неоангиогенеза, апоптоза и других клеточных реакций в период ранней беременности. Суперсемейство TGF- $\beta$  лигандов представляет большую группу (>60) протеинов, являющихся полифункциональными факторами роста. В последние годы экспрессия TGF- $\beta$  у пациенток с эмбриональным абортом изучалась многими учеными. Так, Lingui C. et al. исследовали экспрессию TGF- $\beta$ 1 и его рецепторов типа I и типа II в хориональной и децидуальной тканях 20-ти пациенток с ранним самопроизвольным абортом и обнаружили, что по сравнению с децидуальной и хориональной тканью нормальной беременности, экспрессия TGF- $\beta$ 1 и его

рецепторов в тканях хориона и децидуальной оболочке пациентов с самопроизвольным абортом снизилась. Киназы, подобные рецепторам активина (ALK), представляют собой группу из семи рецепторов типа I, ответственных за передачу сигналов семейства TGF $\beta$ . Ингибиование эндотелиальной передачи сигналов ALK1 посредством использования нейтрализующего антитела ALK1 существенно ингибирует васкулогенез и ангиогенез, даже когда присутствуют факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF).

В исследовании количества спиральных артерий в децидуальной ткани были выявлены следующие закономерности: при физиологически протекающей беременности среднее количество неизмененных спиральных артерий на стенке имплантации составило  $2.5 \pm 0.16$  на единицу площади среза, на противоположной стенке матки –  $1.5 \pm 0.2$ . При угрожающем выкидыше выявлена тенденция к уменьшению среднего количества артерий, а при начавшемся аборте определяется уменьшение количества спиральных артерий до  $1.0 \pm 0.14$  на стенке имплантации и до  $0.7 \pm 0.1$  на единицу площади среза. (Михайлов В.М., Кахиани Е.И. 2003). Дефекты неоангиогенеза, контролируемые различными факторами роста, приводят к нарушениям процессов инвазии трофобlasta, маточно-плацентарного кровотока и к самопроизвольному прерыванию беременности.

Цель представленной для рецензирования диссертационной работы – Изучить факторы и определить роль ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении ВРТ.

Задачи, поставленные для достижения цели, достаточно многогранны и предусматривали оценку ведущих этиопатогенетических факторов ранних репродуктивных потерь у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий, имеющие прогностическое значение осложненного течения 1 триместра гестации.

Вторым компонентом исследования явилось имmunогистохимическое исследование децидуальной ткани abortивного материала при ранних репродуктивных потерях и оценка прогностического и клинического(?) значение экспрессии протеина ALK5 в развитии ранних репродуктивных потерь в циклах ЭКО.

Первая часть исследования посвящена ретроспективному анализу факторов, связанных с ранними репродуктивными потерями при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Не содержит научной новизны и практической значимости. Перечислены известные факторы невынашивания беременности, которые всегда учитываются при проведении процедур ВРТ. Данные совпадают со общепопуляционными исследованиями.

Наиболее интересна вторая часть исследования. Иммуногистохимическое исследование децидуальной ткани abortивного материала при ранних репродуктивных потерях на выявление экспрессии протеина ALK5 и прогностическое и клиническое значение экспрессии протеина ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь после вспомогательных репродуктивных технологий. Доказана экспрессия TGFBR1 в несколько раз выше при нормальной беременности, чем при осложненном ее течении после ВРТ. Выявлена умеренно выраженная статистическая корреляционная связь между развитием раннего самопроизвольного аборта и уровнем экспрессии TGFBR1 в децидуальной ткани, в клетках синцитиотрофобласта, в эпителии желез эндометрия) и фибробластах стромы эндометрия.

Глава иллюстрирована фотографиями иммуногистохимической реакции, желательно представить фото гистологических препаратов.

Также нет клинической характеристики пациенток, у которых взят материал для гистологических и иммуноцитогистохимических исследований (20 женщин с прервавшейся беременностью после ВРТ – группа исследования и 20 женщин с искусственным прерыванием беременности – группа контроля). Возраст, паритет беременности, экстрагенитальная патология, фактор бесплодия, процедура ВРТ и т.д.

Хотелось бы выяснить у соискателя несколько вопросов.

Вопросы к соискателю: (касаются только группы проспективного исследования – иммуногисто и цитохимии!)

1. В исследуемых группах (ГИ) каковы были причины для процедуры ВРТ? Пары с мужским фактором бесплодия были включены?
2. Какие протоколы ВРТ использовались в группе исследования? Метод ВРТ?
3. Была ли зависимость от факторов бесплодия (эндокринные и трубно-перитониальный фактор, обусловленные эндометриозом) на значения экспрессии ALK5.
4. Пациентки получали ИГ гормональную поддержку в период ранней беременности? Какую?
5. В практических рекомендациях вы даете общие рекомендации по обследованию пациенток перед протоколами ВРТ. Можете ли вы на основании полученных иммуногистохимических исследований децидуальной оболочки наметить возможные

пути коррекции и профилактики невынашивания беременности у пациенток после процедуры ВРТ?

Диссертация Жуцзыгули Абдувайли на тему: «Роль протеина ALK5 в профиле ранних репродуктивных потерь при применении вспомогательных репродуктивных технологий», соответствует /не 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/не 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.

Решение о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Жуцзыгули Абдувайли будет принято на заседании диссертационного совета.

Член диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО  
"Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П.Павлова" Минздрава России

Татарова Нина Александровна

Дата 01.11.2023