

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Зуева Владимира Михайловича на диссертационную работу Полиной Мирославы Леонидовны на тему «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной диссертации

Диссертационная работа, посвященная разработке научной концепции повышения эффективности преодоления повторных неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ассоциированных с нарушенными адаптационно-гомеостатическими реакциями эндометрия, затрагивает одну из наиболее актуальных проблем современной репродуктивной медицины.

Проблема повторных неудач ЭКО остается непознанной темой репродуктологии, изучение патогенеза которой в течение последних десятилетий не привело к доказанным методам профилактики и лечения. Потенциальная способность к имплантации эндометрия при различных формах бесплодия (неясного генеза, трубно-перитонеальном, на фоне наружного генитального эндометриоза, хронического эндометрита, «тонкого» эндометрия) продолжает оставаться «terra incognita» с позиций научных трендов молекулярной биологии и иммунологии. Реальный вклад в генез повторных потерь ЭКО структурно-функциональных дефектов эндометрия остается неуточненным даже на фоне явных заболеваний матки.

Нерешенность проблемы повторных неудач ЭКО детерминирует отсутствие комплексного подхода, показаний к углубленному исследованию состоятельности эндометрия, характера его повреждений с учетом современных данных о значимой роли в генезе репродуктивных потерь нарушений локального иммунитета и микробиоты. Нераспознанные морфофункциональные особенности эндометрия, сопряженные с нарушением специфических преобразований в период «окна

имплантации» клеток локальной иммунной системы, только подтверждают сложность и многогранность патогенеза данной проблемы.

Отсутствие четких критериев диагностики заболеваний и нарушений, составляющих основу «эндометриального фактора», затрудняет формирование представлений о его гистопатических и молекулярных особенностях, особенно в соотношении с вектором иммунных реакций и типом микробиоты.

Изобилие контраверсий о возможностях преодоления повторных неудач эндометрия обусловлено отсутствием четких представлений об эффективности инструментальной диагностики заболеваний и молекулярных «инструментах» прогнозирования имплантации.

Большинство описанных методик лечения повторных неудач ЭКО дискуссионны и лишь подчеркивают нерешенность проблемы, требуя дальнейшей оценки эффективности восстановления имплантационной способности эндометрия с персонификацией тактики ведения пациенток с различными формами бесплодия.

Таким образом, одним из наиболее актуальных научных направлений в настоящее время является исследование роли и патогенетических аспектов эндометриального фактора в основе повторных неудач ЭКО с выявлением потенциальных биологических маркеров снижения имплантационного потенциала и разработкой прогностических моделей риска развития нарушений адаптационно-гомеостатических реакций и персонифицированной тактики ведения данного контингента женщин.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Полиной М.Л. на тему «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО», направленное на повышение эффективности преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с нарушениями адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия, является чрезвычайно актуальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

В диссертационной работе впервые представлена научная идея, существенно дополняющая концепцию преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с эндометриальным фактором. В ходе исследования представлены приоритетные

данные о реальной частоте, структуре и патогенезе нарушений функции эндометрия при различных формах бесплодия.

Определен вклад в генез повторных неудач ЭКО детерминант структурно-метаболических особенностей эндометрия (состояние биотопов генитального тракта, хирургическая травма, хроническое воспаление).

Выявленное автором несоответствие патоморфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия (морфотипов и молекулярных сигнатур) в период «окна имплантации» доказывает многоуровневость повреждений в генезе повторных неудач ЭКО.

Представление иммуноопосредованных механизмов нарушений имплантационной состоятельности эндометрия в реализации повторных неудач ЭКО открывает новые перспективы для дальнейших исследований в этом направлении. Формирование концепта молекулярно-адаптационных фенотипов эндометрия (нарушенного иммунного статуса, хронического воспаления, «нормальный» (секреторный), диспластический, пролиферативный), определяемых иммунным профилем и неоднородных даже внутри каждой из нозологических форм бесплодия (БНГ, ТПБ, НГЭ, «тонкий» эндометрий, ХЭ), позволяет обобщить данные о механизмах нарушения имплантации.

Представлены молекулярные механизмы адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия в период «окна имплантации», включающие иммунный и рецептивный профиль (экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER/PR)), активность кофакторов рецептивности (VDR и HOXA11).

Приведены новые данные об основных механизмах развития, морфологических и ИГХ характеристиках полипов эндометрия и микрополипов на фоне хронического воспаления.

Выявление клинико-anamnestических и ИГХ предикторов неудач ЭКО у пациенток с различными фенотипами эндометрия вносит значимый вклад в понимание имплантационной зрелости и сохранности резерва и позволяет на современном уровне решить проблемы ранней диагностики сформированных адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия, определяемых дисбалансом в «тригоне» «эндометрий-локальный иммунитет-микробиота». Полученные

результаты служат научной основой для разработки персонифицированных подходов к прогнозированию и лечению патогенетически различных вариантов нарушений состояния эндометрия, реализованных в молекулярно-адаптационные фенотипы, позволяющих исключить нежелательные эмбриотрансферы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация Полиной Мирославы Леонидовны имеет внутреннее единство, что отражено в соответствии цели работы и подчиненных ее достижению научных задач. Задачи соответствуют выводам, которые концептуально сведены в положения, выносимые на защиту. Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы грамотным исследовательским дизайном. Обоснованность этих положений вытекает из всестороннего анализа проблемы и аргументированного объема выборочного материала, собранного в группах наблюдения.

Достоверность полученных результатов обоснована использованием комплекса высокоинформативных современных методов исследования, включая лабораторные, иммуногистохимические, сканирующую электронную микроскопию и математико-статистические. Патоморфологические и иммуногистохимические исследования проводились с использованием сертифицированного оборудования, полученные результаты признаны воспроизводимыми, что еще больше повышает достоверность результатов.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют целям и задачам исследования и подкреплены обоснованными научными доказательствами. Собранные для исследования данные систематизированы в табличном формате с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2007), «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США), пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США).

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа Полиной Мирославы Леонидовны выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и

гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента Здравоохранения г. Москвы и в работу специалистов ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования имеют значительную теоретическую и практическую ценность для современной репродуктологии и гинекологии. Полученные данные существенно расширяют представления о механизмах развития повторных неудач ЭКО и фундаментально значимы в систематизации данных о возможностях восстановления имплантационной состоятельности эндометрия. Впервые доказана необходимость углубленного обследования женщин с повторными неудачами ЭКО и бесплодием различного генеза для детализации молекулярно-биологических фенотипов эндометрия, позволяющих верифицировать характер и многоуровневость повреждений.

Выявленные в работе клиничко-анамнестические и иммуногистохимические предикторы повторных неудач ЭКО, ассоциированных с эндометриальным фактором, позволяют на новом уровне подойти к решению проблемы повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Показано, что предложенный алгоритм достоверной диагностики паттернов эндометриальных нарушений в группах с БНГ, ТПБ, НГЭ, «тонким» эндометрием и патоморфологических форм ХЭ (полная и неполная (лимфоидный фолликулярный тип и диспластический)).

Научно обоснованный персонифицированный подход к ведению данной категории пациенток, предусматривающей на стратификации по группам риска с помощью разработанных прогностических моделей на основании выявленных клинико-анамнестических факторов риска и ранней диагностики нарушений микросреды матки (микробиома, рецепторного профиля, иммунного микроокружения и ультраструктурных образований (пиноподий)) открывает возможности для дифференцированной тактики лечения бесплодия.

Представлены данные о реальных возможностях улучшения морфофункциональных характеристик и имплантационного потенциала эндометрия женщин с повторными неудачами ЭКО на основании имеющихся и перспективных лечебных стратегий.

Практическую значимость имеет предложенная модификация алгоритма ранней диагностики нарушений эндометрия в выборке с повторными неудачами ЭКО, предусматривающая углубленное обследование при рассчитанном высоком персональном риске (снижения эндометриального резерва, нарушений локального иммунного статуса, развития специфических молекулярно-адаптационных фенотипов) с ИГХ оценкой в период «имплантационного окна» экспрессии иммунных маркеров и количества пиноподий.

Внедрение данного подхода в клиническую практику позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток с повторными неудачами ЭКО и избежать нерезультативных переносов эмбрионов, что будет способствовать повышению эффективности лечения бесплодия и снижению экономических затрат на проведение программ ВРТ. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейших научных исследований, направленных на поиск новых молекулярно-биологических маркеров имплантационной несостоятельности эндометрия в выборке с повторными неудачами ЭКО.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация Полиной М.Л. выполнена в традиционном монографическом стиле и занимает 390 страниц машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и

обоснования результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 105 таблицами и 104 рисунками. Библиография включает 405 источников, из которых 100 публикаций отечественных, 305 – иностранных. Язык работы лаконичен и научен, имеет четкую и логичную структуру, диссертация соответствует требованиям ВАК и Российского университета дружбы народов.

Во введении устанавливается значимость и актуальность темы исследования, подчеркивается ее теоретическая и практическая значимость, формулируется цель исследования, определяется его объем.

В обзоре литературы рассматривается современное состояние исследований в области репродуктологии, выделяются различные подходы и точки зрения отечественных и зарубежных исследователей. Диссертация выявляет дискуссионные аспекты данной проблемы в современной литературе и обосновывает необходимость дальнейших исследований. В работе обозначены направление исследования и задачи диссертации, демонстрирующие аналитические способности и навыки критического мышления автора.

Во второй главе представлена методология дизайна, материал и методы исследования, критерии отбора пациенток. Использование современных методов статистического анализа и проведенных обширных исследований повышает обоснованность и надежность полученных результатов.

В третьей главе анализируются клинико-анамнестические характеристики изученных групп пациенток с акцентом на возраст, анамнез жизни, соматические и гинекологические заболевания, перенесенные операции. На основании результатов исследования в проспективной и ретроспективной выборках женщин с разными формами бесплодия определены основные клинические и анамнестические факторы риска повторных неудач ЭКО.

В четвертой главе обсуждаются результаты объективных методов исследования (сонографии органов малого таза, гистероскопии, микробиологической оценки биоценоза отделов генитального тракта, метаболических и гормональных особенностей гомео-статуса женщин),

позволяющие оценить вклад выявленных особенностей в патогенез эндометриальных нарушений, составляющих основу повторных неудач ЭКО.

Определена различная диагностическая информативность методов (сонография, гистероскопия) при выявлении типов нарушений состояния эндометрия, свидетельствующих о пластических ресурсах (пролиферативный, диспластический, нормальный (визуально неизмененный)) и хроническом воспалении. Показано, что структурно-метаболическая «мозаичность» эндометрия при повторных неудачах ЭКО определяется доминантным патоморфологическим паттерном и сниженным адаптационно-гомеостатическим потенциалом организма. Сформированы представления об особенностях эндометрия женщин с бесплодием (БНГ, ТПБ, на фоне «тонкого» эндометрия, ХЭ, НГЭ) при различной микроэкологии отделов генитального тракта, лакто- и нелактобациллярном (смешанный, дисбиотический) типах микробиоты. Выделены различные патоморфологические концепты воспаления, подтверждаемые ИГХ диагностикой: полная (с микрополипами) и неполная (лимфоидные фолликулярные инфильтраты, ХЭ диспластического типа); сочетание ХЭ с полипом тела матки / гиперплазией эндометрия.

В пятой главе представлены иммунные механизмы имплантационной несостоятельности эндометрия при различных формах бесплодия и повторных неудачах ЭКО. Впервые приведены новые данные о биологических маркерах иммунного микроокружения эндометрия (TNF- α , GM-CSF, IL-10, CXCL16, BCA1, TGF- β 1, NRF2) в период «окна имплантации».

Использование «тонких» методов диагностики нарушений эндометрия (ИГХ, сканирующей электронной микроскопии, ПЦР-РВ) позволяет утверждать о сложности молекулярных коммуникаций, координируемых эндокринными, паракринными, иммунокомпетентными медиаторами (цитокины, хемокины, факторы роста), ультраструктурами эндометрия (пиноподии) и типом микробиоты (лакто- и нелактобациллярный).

Введено понятие о различных молекулярно-адаптационных фенотипах иммунного профиля эндометрия (нарушенный иммунный статус,

пролиферативный, диспластический, хроническое воспаление, секреторный (норма)), определяемых экспрессией факторов локальной иммунной системы, с различной патоморфологической основой и микроокружением – рецепторным статусом, кофакторами рецептивности, типом микробиоты.

Выявлено, что гистологическое строение эндометрия может диссонировать с молекулярно-клеточными паттернами, определяющими рецептивность и пластические ресурсы. Детерминантами иммунных фенотипов эндометрия выступали различные клиничко-анамнестические факторы, гистероскопические и патоморфологические типы (пролиферативный, диспластический, хроническое воспаление, норма).

Представлены молекулярные механизмы адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия в период «окна имплантации», включающие иммунный (TNF- α , GM-CSF, IL-10, CXCL16, BCA1, TGF- β I, NRF2) и рецептивный профиль (экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER/PR)), активность кофакторов рецептивности (VDR и HOXA11). Введено понятие об интерфейсе «эндометрий-локальная иммунная система-микробиота», дисрегуляция которого доказанно влияет на формирование метаболически неблагоприятной микросреды в период «окна имплантации». Предиктивная ценность морфотипа пиноподий как маркера полноценности межмолекулярных взаимодействий эндометрия и бластоцисты представляется наибольшей в рамках адаптационно-гомеостатических реакций (фенотипов).

Заслуживают внимания выделенные ИГХ предикторы неудач имплантации (дисбаланс экспрессии ER/PR и кофакторов рецептивности VDR и HOXA11) при полноценной секреторной трансформации эндометрия и различных фенотипах эндометрия. Представлен вклад нарушений иммунного профиля эндометрия в развитие полипов в зависимости от сочетания с хроническим воспалением.

В шестой главе приведены данные, позволяющие научно обосновать алгоритм персонифицированной тактики при различных фенотипах эндометрия.

Полученные результаты позволяют на основании разработанных прогностических моделей снижения эндометриального резерва, нарушенного

локального иммунного статуса, развития специфических молекулярно-адаптационных фенотипов модифицировать рутинный алгоритм диагностики нарушений эндометрия в выборке с повторными неудачами ЭКО и предложить дифференцированный выбор лечебной стратегии.

Предложенный автором персонифицированный подход предполагает при выяснении сниженного по разработанной прогностической шкале эндометриального резерва оценку персонифицированного риска нарушений локального иммунного статуса, повышение которого выступает основанием определения риска развития специфического фенотипа.

На базе разработанных прогностических моделей и диагностики сформулирована и аргументирована система мер в выборке с повторными неудачами ЭКО. Эффективность персонифицированной тактики ведения, основанная на типах адаптационно-гомеостатических реакций, демонстрирует достоверно большую частоту восстановления параметров эндометрия и частоты наступления беременности в отличие от традиционной тактики. Выделение фенотипов эндометрия следует рассматривать как возможность реализации персонифицированной тактики ведения, предполагающей контроль излеченности на молекулярном уровне, и стратификацию женщин по способности к реализации фертильности естественным путем или нуждающихся в суррогатном материнстве.

В главе 7 (обсуждение результатов) дается всестороннее обсуждение полученных результатов, обобщаются материалы, рассмотренные в предыдущих главах, и приводится подробный анализ и интерпретация данных.

Глава написана в стиле дискуссии и демонстрирует зрелость автора как исследователя и клинициста, подчеркивая его способность формулировать и решать актуальные научные проблемы и концептуально оценивать полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 398 медицинских карт пациенток с различными формами бесплодия и повторными неудачами ЭКО, уделив особое внимание 171

пациентке для дополнительных обследований (ИГХ оценка рецептивности и экспрессии иммунных маркеров, сканирующая электронная микроскопия).

Приведены результаты сравнительного анализа эффективности традиционной (n=98) и персонифицированной терапии (n=141) женщин с повторными неудачами ЭКО и различными формами бесплодия.

Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%. Научные выводы, положения и практические рекомендации сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 25 оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РUDN, 10 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат последовательно освещает методологию и методы исследования проведенной работы, в полной мере отражает основное содержание диссертации и содержит научное обоснование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Диссертационная работа Полиной М.Л. соответствует высокому научному уровню. Исследование аргументированно и логически завершенное. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Полиной Мирославы Леонидовны на тему «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной проблемы, актуальной для акушерства и гинекологии — повышение эффективности преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с

нарушениями адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия в соответствии с пунктом 2.1 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН УС-1 от 22 января 2024 г.; а её автор Полина Мирослава Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1

ИКМ имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор

Михайлович

«28» ноября 2024 года

Зуев Владимир

Подпись Зуева Владимира Михайловича удостоверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский университет)

доктор медицинских наук, профессор

Ольга Николаевна



Воскресенская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

Телефон: +7 (499) 248-53-83,

e-mail: expeditiont@sechenov.ru