

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Корнеевой Ирины Евгеньевны на диссертационную работу Полиной Мирославы Леонидовны «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Полиной Мирославы Леонидовны, посвященная патогенезу, прогнозированию и ранней диагностике болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), затрагивает одну из актуальных тем современной репродуктивной медицины.

Противоречивость и разобщенность данных об аспектах патогенеза и неудач ЭКО отражают недостаточную изученность регуляции функций физиологически полноценного эндометрия и со сниженным имплантационным потенциалом с позиций достижений современной молекулярной биологии и иммунологии. Факты об отсутствии беременности после первого переноса эмбрионов более чем у 60% женщин, повторных неудачах имплантации (ПНИ) – 20,0% объясняют отсутствием четких представлений о структурно-функциональных особенностях эндометрия, факторах риска его повреждений, в том числе при бесплодии различного генеза.

Известна многогранность происходящих в эндометрии процессов, определяемых уровнем повреждения, – молекулярным, клеточным, тканевым, однако систематизированных данных о характере повреждений в основе ПНИ не представлено.

Неоднозначность и дискутабельность данных о предполагаемых механизмах десинхронизации молекулярных событий при диалоге бластоцисты и эндометрия может быть обусловлена не только особенностями его патоморфоза и толщиной («тонкий» эндометрий, полипы, хронический эндометрит), но и нарушением реакций адгезии, иммуномодуляции и ангиогенеза, оксидативным стрессом. Несмотря на пласт исследований, недостаточно изученным с позиций морфофункциональных особенностей остается «тонкий» эндометрий, как и аспекты дисбаланса процессов «пролиферация–апоптоз», изменение состава и активности его клеточных субпопуляций.

Уникальному процессу имплантации способствуют специфические преобразования клеток локальной иммунной системы, определяющие формирование толерантности к бластоцисте/эмбриону. Среди необъяснимых случаев ПНИ весомую роль отводят нарушениям регуляции факторов иммунной системы эндометрия, функции цитокинов, участвующих в контроле миграции клеток, реакций врожденного и адаптивного «иммунного ответа». Однако коррелятивность изменений локального иммунитета с aberrантной экспрессией рецепторов половых стероидных гормонов в период «окна имплантации» в исследованиях не представлена.

Роль инфекционного триггера как возможной причины повторных неудач ЭКО активно дискутируется, однако не изучена в срезе иммунной реактивности эндометрия и его морфофункциональных преобразований.

Истинная распространенность заболеваний эндометрия остается неизвестной ввиду отсутствия единого алгоритма морфологической диагностики и комбинации маркеров для верификации диагноза. Данные об эффективности стратегий лечения полны дискуссионных аспектов, разобщены и требуют использования высокочувствительных и специфичных методов исследований для дальнейшего поиска патогномоничных маркеров сохранности имплантационного потенциала эндометрия.

Актуальность проблемы преодоления повторных неудач ЭКО определила цель исследования, направленную на повышение эффективности преодоления повторных неудач ЭКО, ассоциированных с нарушениями адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия, и сформулированные задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертационной работе Полиной Мирославы Леонидовны, проистекает из грамотно выстроенного дизайна исследования, позволяющего комплексно проанализировать проблему, и аргументированного объема выборки материала в группах наблюдения.

Задачи исследования сформулированы четко и полностью раскрыты в соответствии с поставленной целью, отражая аналитику исследовательского подхода. Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высоко информативны. Следует подчеркнуть выбор инструментов статистического анализа и прогноза, который позволил автору полно и убедительно ответить на поставленные вопросы. Научные положения соответствуют поставленным задачам и имеют научное подтверждение. Выводы следуют из результатов проведенного исследования, отражают весь спектр поставленных задач, подтверждая, что автор достиг поставленной цели.

Основные положения и результаты диссертационного исследования внедрены и достаточно апробированы, изложены и опубликованы в 25 научных печатных работах, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 10 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

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.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений. Необходимую степень достоверности результатов диссертационной работы обеспечили научное обоснование цели и задач исследования, обширный клинический материал (398 пациенток) и обоснованный выбор современных методов исследования, их достаточный объем. Заслуживает внимания выбор современных высокоинформативных методов статистического анализа (логистическая регрессия, ROC-анализ), ставших основой выявления предикторов повторных неудач ЭКО, новых корреляционных связей и разработки патогенетической концепции нарушений состояния эндометрия, прогностических моделей репродуктивного риска.

Количество и качество иллюстративного материала позволяют не сомневаться в достоверности результатов исследования.

Научная новизна диссертационной работы очевидна и заключается в фундаментальном изучении механизмов снижения имплантационного потенциала эндометрия. Автором получены данные, существенно расширяющие представления о роли эндометриального фактора в генезе повторных неудач ЭКО, и имеющие важное фундаментальное и прикладное значение.

Представлена принципиально новая научная идея о многоуровневости повреждений эндометрия женщин с бесплодием различного генеза [неясного (БНГ), трубно-перитонеальным (ТПБ), на фоне наружного генитального эндометриоза (НГЭ) I–II стадии, «тонкого» эндометрия, хронического эндометрита (ХЭ)], реализованных в нарушениях структурной и функциональной зрелости.

Приведены данные о частоте и структуре заболеваний эндометрия с результирующей в виде морфотипов [диспластический, пролиферативный, хронический эндометрит, секреторный (норма)]. Доказаны морфологические формы ХЭ, верифицируемые на основании оценки экспрессии блока маркеров [(полная – с базовым комплексом CD138+, CD4+, CD8+) и неполная (лимфоидный фолликулярный тип – HLA-DR+, диспластический – окрашивание по Маллори)].

Представлены факторы, сочетанные с формированием структурно-метаболических особенностей [характеристики биотопов генитального тракта, хирургическая травма в анамнезе, особенности гомеостаза (сывороточное содержание 25(OH)D)] – морфологическим разнообразием его дисхронизма (несоответствие среднесекреторной фазе цикла), различной степенью зрелости ультраструктур (пиноподий), экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER, PR), кофакторов рецептивности (HOXA 10, 11, VDR).

Автором выявлен вклад иммуноопосредованных механизмов имплантационной несостоятельности эндометрия. Впервые представлен термин «молекулярно-адаптационный фенотип эндометрия», определяемый совокупностью экспрессируемых иммунных факторов [(некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего (GM-CSF), интерлейкина-10 (IL-10), хемокина C-X-C Motif Ligand 16 (CXCL16), хемокина, привлекающего В-лимфоциты (BCA1), трансформирующего фактора роста (TGF- β I), редокс-чувствительного транскрипционного фактора (NRF2)].

Интегральным следствием реализации клинико-патоморфологического подхода оказалось отсутствие единообразия структурно-функциональных особенностей эндометрия внутри групп с различными нозологическими формами бесплодия (БНГ, ТПБ, на фоне НГЭ, ХЭ, «тонкого» эндометрия).

Представлено, что тип адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия в период «окна имплантации» определяется «компетентностью» составляющих «тригона» «ткань-микробиота-локальный иммунный статус» и векторной направленностью (дисбаланс процессов апоптоза/пролиферации, хроническое воспаление, иммунная дисрегуляция).

Приоритетными данными являются представленные клинико-морфологические концепты молекулярно-адаптационных фенотипов эндометрия и разнонаправленность патобиологических реакций [степень зрелости пиноподий, рецептивный и иммунный профиль, тип микробиоты (лакто- и нелактобациллярный)].

Расширены и углублены представления о ключевых механизмах формирования полипов эндометрия (ПЭ) (особенности рецепторного и иммунного профиля), изолированно и в сочетании с хроническим воспалением.

Принципиально новые и значимые для науки данные об адаптационно-гомеостатических реакциях эндометрия в период «окна имплантации», позволяющие научно обосновать способы преодоления повторных неудач

ЭКО, связанных с эндометриальным фактором, с модификацией тактики ведения пациенток с учетом персонифицированного репродуктивного прогноза.

Ценность полученных результатов диссертационного исследования для науки и практики

Автором существенно расширены современные представления о клинико-анамнестических, морфологических и иммуногистохимических предикторах нарушения имплантационного потенциала эндометрия.

Разработана, научно обоснована и внедрена в клиническую практику методика прогнозирования и ранней диагностики эндометриальных повреждений, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО.

Обоснована необходимость персонализированного расширения объема обследования женщин с бесплодием различного генеза для детализации молекулярно-адаптационных фенотипов эндометрия, позволяющих верифицировать характер и многоуровневость повреждений. Представленные особенности состояния эндометрия позволяют клиницисту правильно оценивать риски и минимизировать необоснованные инвазивные манипуляции, исключить гипердиагностику хронического воспаления и необоснованную антибактериальную терапию. Предложенный автором алгоритм, несомненно, имеет практическую ценность, поскольку дает возможность оценить реальные возможности улучшения морфофункциональных характеристик и имплантационного потенциала эндометрия женщин с повторными неудачами ЭКО на основании имеющихся и перспективных лечебных стратегий.

Показана эффективность персонифицированного подхода, предусматривающего прогнозирование структурно-функциональной несостоятельности эндометрия в период «окна имплантации» на основании выявленных клинических факторов риска и ранней диагностики нарушений

микросреды матки (микробиоты, рецепторного профиля, иммунного микроокружения и степени зрелости пиноподий).

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа Полиной Мирославы Леонидовны является законченным научным квалификационным трудом, обладает внутренним единством. Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, главы, посвященной дизайну исследования, включая материал и методы, четырех глав, включающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, содержащего выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы.

Работа написана хорошим литературным языком, изложена на 390 страницах машинописного текста, иллюстрирована 104 рисунками и содержит 105 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 405 источников (100 на русском языке и 305 – на иностранном языках) и отражает знакомство автора с результатами современных научных исследований по теме диссертации.

Цель соответствует названию работы, а задачи раскрывают основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, изложены четко и соответствуют содержанию диссертационной работы.

Во введении приведены данные по актуальности и степени разработанности темы, описаны поставленная цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и обоснованность результатов исследования, указаны сведения об апробации и внедрении результатов исследования, личном вкладе автора, отражены объем и структура диссертации.

В первой главе (обзор литературы) представлены научные данные о распространенности заболеваний и нарушений эндометрия при бесплодии различного генеза у женщин с неудачными попытками ЭКО. Выполненный фундаментальный анализ отечественных и зарубежных исследований позволил автору дать полное теоретическое представление об аспектах поднимаемой в диссертации проблемы.

Контраверсионность данных литературы о факторах, подтверждающих роль эндометриального фактора, – морфогенезе, ультраструктурных и молекулярных маркерах, биологических функциях иммунных клеток, роли микробиоты в генезе повторных неудач ЭКО свидетельствует, что автор обосновал актуальность поднимаемой проблемы. Отражены дискуссионные аспекты этиологии и диагностики заболеваний и нарушений состояния эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО, современных методов и перспектив их преодоления. Глава демонстрирует серьезное понимание автором исследуемой темы и отражает спектр поставленных в работе вопросов.

Во второй главе представлен дизайн исследования, дана характеристика групп обследованных пациенток, материал и методы исследования (общеклинические, инструментальные, лабораторные).

Представлена подробная информация о специальных методах диагностики, включая морфологический и иммуногистохимический, сканирующую электронную микроскопию. Исследована экспрессия в компартментах эндометрия блока маркеров [эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER/PR), HOXA10, 11, VDR, Ki-67), комплекса для верификации ХЭ (CD138+, CD4+, CD8+, HLA-DR+), иммунных факторов. Морфологическое исследование выполнено на высоком методологическом уровне, представленные микрофотографии гистологического и иммуногистохимических исследований высокого качества.

Представлен протокол овариальной стимуляции, приведено описание эмбриологического этапа протокола вспомогательных репродуктивных

технологий (ВРТ), приведены методы статистической обработки данных и условия их применения.

В третьей главе отражены результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических данных пациенток с бесплодием различного генеза, эффективности попыток ЭКО в анамнезе, особенностей применяемых методов лечения.

В этой и последующих главах результаты собственных исследований представлены с подробным описанием и наглядными иллюстрациями в виде таблиц и рисунков.

В четвертой главе приведены результаты лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов исследования, демонстрирующих целесообразность комплексного обследования женщин с повторными неудачами ЭКО.

Выявлено преимущество обобщения отдельных признаков в визуальные типы – при эхографии и гистероскопии (пролиферативный, диспластический, хроническое воспаление, вариант нормы) с объективизацией полученных результатов после патоморфологического исследования – определением структуры заболеваний эндометрия и морфотипов. Убедительно показана ценность комплексной верификации пролиферативного морфотипа (гиперэкспрессия Ki-67), ХЭ и его патоморфологических форм – полной и неполной, позволяющей избежать необоснованной антибактериальной терапии.

Определены факторы, сочетанные с формированием структурно-метаболических особенностей эндометрия. Результаты комплексного микробиологического исследования подтверждают патогенетический вклад микроорганизмов в нарушение имплантационного потенциала эндометрия.

В пятой главе подробно изложены результаты иммуногистохимического исследования иммунных маркеров, позволяющие выделить различные типы эндометриального «ответа», определенные как молекулярно-адаптационные

фенотипы (пролиферативный, диспластический, хроническое воспаление, норма, нарушенный иммунный статус).

Доказана неоднородность молекулярных характеристик внутри каждой группы с бесплодием различного генеза (БНГ, ТПБ, на фоне НГЭ, ХЭ, «тонкого» эндометрия), вероятность несоответствия морфотипов и молекулярных фенотипов.

Приведены данные о клинико-морфологических концептах молекулярно-адаптационных фенотипов с различной направленностью патобиологических реакций и степенью зрелости пиноподий, определяемых в период «имплантационного окна» методом сканирующей электронной микроскопии. Показаны результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических детерминант молекулярных механизмов адаптационно-гомеостатических реакций эндометрия, включая оценку экспрессии маркеров VDR и HOXA11, содержания витамина Д, микробиоты генитального тракта и типа эндометрия.

Глава иллюстрирована микрофотографиями иммуногистохимических исследований и электронной микроскопии хорошего качества.

В шестой главе представлено научное обоснование алгоритма персонифицированной тактики при различных фенотипах эндометрия на основании разработанных прогностических моделей риска снижения эндометриального резерва; персонифицированного риска нарушений локального иммунитета; сформированного молекулярно-адаптационного фенотипа, позволяющих оценить наличие и характер эндометриальных повреждений.

Предложенный алгоритм способствует не только ранней диагностике нарушений функции и заболеваний эндометрия, но и позволяет по результатам расчетов стратифицировать выборку женщин с повторными неудачами ЭКО по выбору патогенетически обоснованной терапии, с исключением нежелательных эмбриотрансферов.

В разделе «Эффективность персонифицированной терапии при различных фенотипах эндометрия» показано ее преимущество в сравнении с традиционной на основании данных о частоте восстановления его морфологической и функциональной зрелости, лактобациллярного типа микробиоты и иммунного статуса. Приведены данные о биологических опциях восстановления резерва эндометрия, частоте реализации фертильности, представлен анализ неэффективных попыток ЭКО.

В седьмой главе «Обсуждение результатов исследования» автор приводит подробный анализ полученных результатов и сопоставление данных с исследованиями других авторов; изложен патогенез молекулярно-адаптационных фенотипов в период «окна имплантации».

Автором продемонстрированы клиническая эрудиция, глубокое знание научной литературы по данной проблеме, умение критически анализировать научные и клинические данные.

Глава «Заключение» посвящена анализу и осмыслению полученных результатов исследования, подводятся итоги выполненного исследования: представлено краткое изложение основных моментов.

Диссертационная работа отличается внутренним единством, представляет полноту картины личного вклада автора. Интерпретация полученных результатов возражений не вызывает, представлено убедительное количество доказательств излагаемой цели и задачам научного исследования. Все сформулированные в диссертационной работе задачи решены, цель достигнута, основная научная гипотеза проверена, доказана и подробно обоснована.

Сформулированные выводы и практические рекомендации отражают основные положения диссертации, являются логичным завершением научного исследования. Работе присуща целостность, завершенность.

Представлены дальнейшие перспективы разработки темы. Список литературы оформлен в соответствии с ГОСТом.

Диссертационная работа выполнена и оформлена в соответствии с

требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Принципиальных замечаний к работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан научным стилем, хорошим языком, структурирован в соответствии с действующими требованиями, с отражением всех основных разделов диссертационного исследования и полученных результатов в соответствии с поставленными целью и задачами.

Принципиальных замечаний и вопросов к оформлению, структуре и содержанию автореферата, положениям и выводам исследования нет.

Заключение

Диссертационное исследование Полиной Мирославы Леонидовны на тему «Патогенез, прогнозирование и ранняя диагностика болезней эндометрия, ассоциированных с повторными неудачами ЭКО» является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится новое решение научной проблемы, актуальной для акушерства и гинекологии и патологической анатомии – разработке комплексного подхода к прогнозированию и ранней диагностике болезней эндометрия с целью повышения эффективности преодоления бесплодия у женщин с неэффективными циклами ЭКО.

Работа 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, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного 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:

Ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения ВРТ имени Ф. Паулсена института репродуктивной медицины
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

«17» ноября 2024 года

 Корнеева Ирина Евгеньевна

Подпись Корнеевой Ирины Евгеньевны «заверяю».

Заместитель директора по научной работе – директор института акушерства
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



 Кан Наталья Енкиновна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7 (495) 531-44-44, e-mail: Secretariat@oparina4.ru
Тел. +7(495) 438-13-41, e-mail: i_korneeva@oparina4.ru