

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры
репродуктивного здоровья, перинатологии и медицинской генетики
Учреждения образования «Белорусский государственный
медицинский университет»**

**Михалевич Станиславы Иосифовны
на диссертационную работу Мотолянца Павла Михайловича
«Морфологическая характеристика гранулезных клеток яичников
пациенток с бесплодием при проведении экстракорпорального
оплодотворения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук
по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия
в совет по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении
образования «Белорусский государственный медицинский университет»**

**Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по
которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Мотолянца Павла Михайловича «Морфологическая характеристика гранулезных клеток яичников пациенток с бесплодием при проведении экстракорпорального оплодотворения» по своей цели (прогнозная морфофункциональная оценка овариального фактора и исходов программы ВРТ), поставленным задачам, объекту исследования (клеточный субстрат человека, получаемый прижизненно в цикле ЭКО), комплексу использованных методов (световая микроскопия, метод клеточных блоков, иммуногистохимия с морфометрическим анализом), научным положениям и выводам полностью соответствует паспорту специальности 14.03.02 – «Патологическая анатомия» (медицинские науки).

Одновременно с этим, как клиницист-репродуктолог, хочу подчеркнуть исключительную междисциплинарную ценность представленного труда: фундаментальное патологоанатомическое исследование выполнено на стыке с репродуктивной медициной, акушерством и гинекологией, решая прикладную клиническую задачу объективизации прогноза успешности имплантации эмбриона.

Актуальность темы диссертации

Бесплодие остается одной из наиболее острых медико-социальных и демографических проблем как во всем мире, так и в Республике Беларусь, где частота бесплодных супружеских пар достигает 14–15%, а доля женщин репродуктивного возраста с нарушениями фертильности за последние годы возросла более чем на 30%.

Реализация Указа Президента Республики Беларусь от 18 мая 2020 г. № 171 «О социальной поддержке отдельных категорий граждан», обеспечившего предоставление одной бесплатной попытки ЭКО, стала мощным государственным импульсом: выполнено более 6000 циклов, а суммарная эффективность достигла 40%. Тем не менее обратная сторона этой статистики хорошо знакома каждому практикующему репродуктологу: около 60% пациенток переносят неудачу имплантации. Повторные попытки ЭКО сопряжены не только с колоссальной психологической и финансовой нагрузкой на семью и систему здравоохранения, но и с риском медикаментозных осложнений повторных стимуляций суперовуляции.

Овариальный фактор и качество ооцитов традиционно остаются «узким горлышком» репродуктологии. В клинической практике мы рутинно опираемся на возраст пациентки, уровень АМГ, базальный ФСГ и ультразвуковой подсчет антральных фолликулов (AFC). Однако эти показатели отражают лишь количественный овариальный резерв, но ничего не говорят о биологическом качестве пула полученных фолликулов и их микроокружения. Фолликулярная жидкость, аспирируемая при трансвагинальной пункции, в большинстве клиник до сих пор утилизируется как отработанный биологический материал, хотя именно париетальные и кумулюсные гранулезные клетки формируют метаболическую и регуляторную нишу ооцита.

Клиническая репродуктология давно испытывала острый дефицит в объективном, прижизненном и воспроизводимом морфофункциональном тесте, способном связать тканевые характеристики фолликула с вероятностью имплантации. Попытки применять генетические или масс-спектрометрические маркеры фолликулярной жидкости крайне дороги и труднодоступны для рутинных центров ВРТ. В этом контексте работа П.М. Мотолянца, предложившего передовой, стандартизованный морфологический и иммуногистохимический анализ гранулезных клеток с построением математической модели прогноза имплантации, является чрезвычайно своевременной и актуальной для акушеров-гинекологов и врачей-репродуктологов.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Научная новизна исследования имеет выраженную клинимо-морфологическую направленность:

1. Впервые в Республике Беларусь научно обоснована и стандартизована технология пробоподготовки аспирата фолликулярной жидкости методом клеточных блоков (cell-block), доказавшая неоспоримые преимущества перед жидкостной цитологией благодаря сохранности архитектоники клеточных комплексов, отсутствию фонового детрита и возможности проведения полноценной панели ИГХ-исследований на серийных срезах.

2. Впервые детально охарактеризованы кариометрические параметры гранулезных клеток человека в циклах стимуляции: показано, что для циклов с успешной имплантацией характерен больший средний размер ядер ($>8,37$ мкм) и меньшая их гетерогенность, что отражает зрелость и функциональную полноценность популяции париетального гранулезного эпителия.

3. Получены принципиально новые данные о рецепторном статусе фолликулярного окружения: доказано, что гранулезные клетки при успешной имплантации характеризуются статистически значимо более высокой экспрессией рецепторов ФСГ (FSHR), эстрогенов бета (ER β) и прогестерона (PR). Впервые в париетальных гранулезных клетках человека выявлен феномен комбинированной (ядерной и цитоплазматической) экспрессии белка PR.

4. Разработан и валидирован высокоточный математический инструмент бинарной логистической регрессии, интегрирующий кариометрический параметр (размер ядер) и уровни оптической плотности экспрессии FSHR и ER β , позволяющий рассчитать индивидуальную вероятность наступления клинической беременности еще до этапа переноса эмбриона.

5. Приоритетность и новизна предложенного подхода защищены утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкцией по применению № 105-1124 «Метод иммуноцитоморфологического исследования фолликулярной жидкости».

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Диссертационная работа выполнена на достаточном и репрезентативном клиническом материале: исследовано 160 образцов фолликулярной жидкости от пациенток с бесплодием, проходивших лечение методами ВРТ в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»» в период 2022–2025 гг. Выборка корректно стратифицирована на основную группу (115 пациентки: 54 с подтвержденной ультразвуком имплантацией плодного яйца и 61 без имплантации, при отсеке неинформативных наблюдений) и независимую группу клинической валидации (32 пациентки).

Методическая база безупречна: исследование выполнено с использованием оборудования экспертного класса (микроскоп Leica DM2500, цифровая камера Leica DFC 450C, цифровой сканер препаратов Motic Easy Scan Pro), а морфометрия осуществлялась в сертифицированной программе Aperio ImageScope.

Статистический аппарат адекватен и глубок: использованы как непараметрические критерии (Манна–Уитни, Вилкоксона, ранговая корреляция Спирмена), так и современный многофакторный ROC-анализ, логистический регрессионный анализ с проверкой согласия по критерию Хосмера–Лемешова. Прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в обучающей (AUC = 0,879; чувствительность 94,4%,

специфичность 93,4%) и валидационной выборках (эффективность 81,3%), что подтверждает строгость выводов.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

С позиций репродуктивной медицины и практического акушерства и гинекологии практическая значимость данной работы имеет первостепенный характер.

Диссертантом создан не просто академический морфологический труд, а готовый прикладной алгоритм поддержки принятия врачебных решений в циклах ВРТ:

1. Оптимизация тактики эмбриопереноса (селекция «fresh vs freeze-all»). До сегодняшнего дня репродуктолог принимал решение о переносе «в свежем цикле» либо уходе в криопротокол («freeze-all») преимущественно на основании толщины эндометрия и риска развития СГЯ. Разработанная математическая модель Мотолянца П.М. дает врачу объективный критерий со стороны овариального звена: расчетная низкая вероятность имплантации по гранулезным клеткам позволяет аргументированно отказаться от неэффективного «свежего» переноса, перевести полученные эмбрионы в криоконсервацию и провести целенаправленную прегравидарную подготовку пациентки.

2. Анализ неудач имплантации при «идеальных» эмбрионах. Практикующие врачи регулярно сталкиваются с парадоксальной ситуацией: эмбрион отличного морфологического качества (по классификации Gardner) не имплантируется. Внедрение метода иммуноцитоморфологического анализа фолликулярной жидкости позволяет выявить скрытую рецепторную или функциональную неполноценность фолликулярного пула, исключая необоснованные подозрения на внутриматочную патологию либо, напротив, указывая на системные рецепторные нарушения.

3. Персонализация протоколов повторной стимуляции суперовуляции. Данные о сниженной плотности рецепторов FSHR и ER β в гранулезных клетках конкретной пациентки дают клиницисту патогенетическое обоснование для модификации протокола стимуляции в следующем цикле: коррекции доз и типа гонадотропинов (добавление препаратов с активностью ЛГ, применение рекомбинантных форм, изменение триггера финального созревания ооцитов).

4. Экономическая и социальная результативность. Метод основан на рутинных реактивах патологоанатомических лабораторий (метод клеточных блоков и ИГХ) и не требует приобретения дорогостоящего генетического оборудования. Применение прогностической модели в государственных центрах ВРТ позволит повысить кумулятивную частоту наступления беременности на одну попытку, сократить число безрезультатных циклов и существенно сэкономить бюджетные средства, выделяемые государством в рамках программы бесплатного ЭКО.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»», ряда клинических центров республики и в учебный процесс кафедр медицинских университетов. Рекомендуются дальнейшее широкое масштабирование методики в работу всех центров ВРТ Республики Беларусь во взаимодействии с патологоанатомическими бюро и отделениями.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации полностью отражены в открытой печати. По теме исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь, 2 тезисов в материалах международных и республиканских съездов и 1 утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению.

Общий объем опубликованных материалов составил 3,82 авторских листа. Результаты работы неоднократно докладывались и обсуждались на ведущих республиканских и международных конгрессах с участием как патоморфологов, так и акушеров-гинекологов и репродуктологов.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в строгом соответствии с требованиями «Инструкции по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации», утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции от 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста, имеет классическую структуру: общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов, три главы собственных исследований, заключение, практические рекомендации, библиографический список (включающий 193 источника) и приложения. Текст превосходно иллюстрирован: содержит 24 рисунка (включая цветные микрофотографии и графики ROC-кривых) и 28 информативных таблиц. Автореферат в полной мере передает логику, ключевые положения и выводы диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Глубокая проработка научной проблемы, корректное формулирование гипотезы, безупречный методологический уровень сбора и обработки клинкоморфологического материала, высокая практическая значимость созданной математической модели и личный вклад автора на всех этапах исследования

свидетельствуют о том, что соискатель Мотолянец Павел Михайлович является зрелым, высококвалифицированным исследователем, чья квалификация полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Имеются отдельные стилистические погрешности и громоздкие синтаксические конструкции при трактовке статистических закономерностей.

Указанные замечания не умаляют фундаментальной и прикладной ценности диссертации и не влияют на общую высокую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Мотолянца Павла Михайловича «Морфологическая характеристика гранулезных клеток яичников пациенток с бесплодием при проведении экстракорпорального оплодотворения» является законченной, самостоятельной, квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение важной прикладной научной задачи — разработка морфологического и математического инструмента прогнозирования эффективности имплантации эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

По своей актуальности, объему и глубине исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 20 и п. 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Соискатель Мотолянец Павел Михайлович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 — патологическая анатомия за:

- обоснование и внедрение в практику метода клеточных блоков как оптимального способа прижизненной пробоподготовки гранулезных клеток фолликулярной жидкости человека при проведении ЭКО;
- установление кариометрических и цитоморфологических критериев функциональной зрелости фолликулярного пула (размер и гетерогенность ядер клеток);
- выявление диагностически значимых закономерностей экспрессии рецепторов FSHR, ER β и PR в гранулезных клетках при различных исходах программ BPT;
- разработку, валидацию и внедрение в здравоохранение высокоэффективной математической модели прогнозирования имплантации эмбриона, обеспечивающей персонализированный выбор клинической тактики

ведения пациенток с бесплодием для врачей акушеров-гинекологов и репродуктологов.

Выражаю согласие на размещение отзыва на сайте УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:
профессор кафедры
репродуктивного здоровья,
перинатологии и медицинской генетики
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

С. И. Михалевич

19 октября 2026 года

С. И. Михалевич

