

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН Свитич Оксаны Анатольевны на диссертацию Джайна Марка «Цитокиновое и микробиологическое профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при бесплодии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время женское бесплодие является одной из самых актуальных проблем отечественного здравоохранения. Среди этиологических факторов бесплодия выделяют: непроходимость маточных труб, овуляторная дисфункция, аденомиоз и ряд других. Однако, в ряде случаев не удается определить истинную причину патологии.

Диссертация М. Джайна «Цитокиновое и микробиологическое профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при бесплодии» посвящена изучению молекулярных и микробиологических факторов эндометрия, ответственных за нарушение имплантации при экстракорпоральном оплодотворении. Целью диссертационного исследования явилось установление связи результатов цитокинового и микробиологического профилирования менструальной крови с рецептивностью эндометрия при бесплодии.

В настоящее время в научном сообществе растет интерес к изучению такого параметра эндометрия, как рецептивность, то есть его способность принять эмбрион и обеспечить ему оптимальные трофику и микроокружение. Считается, что данный параметр является наиболее значимым фактором, вносящим вклад в успех переноса эмбриона в ходе экстракорпорального оплодотворения. Тем не менее до сих пор не существует эффективных

способов оценки рецептивности эндометрия (вне констатации факта наступления или ненаступления беременности).

Вполне вероятно, что рецептивность эндометрия модулируется как иммунным микроокружением, так и находящейся в матке микробиотой. Однако изучение данных потенциальных биомаркеров в матке затруднено, в первую очередь из-за инвазивности сбора биоматериала из матки (а соответственно и невозможности выполнения в цикле переноса эмбриона).

Таким образом, поиск неинвазивных молекулярных и микробиологических биомаркеров рецептивности эндометрия представляется весьма актуальным.

### **Новизна и научно-практическая значимость полученных результатов**

В диссертации М. Джайна представлены следующие результаты, обладающие новизной и научно-практической значимостью:

- Подробно описаны и сопоставлены микробиологические профили (22 клинически значимые группы микроорганизмов и вирусов) влагалища, шейки матки и эндометрия. Продемонстрированы разительные отличия микробиоты эндометрия от нижележащих отделов женского полового тракта, в том числе наличие цитомегаловируса в эндометрии у некоторых пациенток, при его невыеявляемости в биоматериале из влагалища и шейки матки, который рутинно изучается в клинической практике.

- Продемонстрирован потенциал менструальной крови, собранной из полости матки в начале цикла переноса эмбриона, отражать микробиологический профиль эндометрия, что открывает новые возможности для неинвазивного изучения микробиоты матки.

- Проведено подробное цитокиновое профилирование (48 молекул) надосадочной жидкости менструальной крови с установлением цитокинов, уровни которых значимо изменены у пациенток с пониженной



рецептивностью эндометрия, что может использоваться для прогнозирования исхода переноса эмбриона.

– Установлена взаимосвязь уровней некоторых сигнальных молекул с наличием таких факторов бесплодия, как эндометриоз и снижение овариального резерва, что может проливать свет на молекулярный механизм влияния данных состояний на рецептивность эндометрия.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Обоснованность и достоверность научных результатов обусловлена применением современных методов молекулярно-генетического (мультиплексная полимеразная цепная реакция в реальном времени) и иммунологического (мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ с магнитными частицами) анализа. Дизайн клинического исследования на обоих этапах работы был адекватен для достижения поставленных в диссертационной работе задач. Автором была проведена нормализация всех полученных в ходе анализа значений по целесообразным с точки зрения лабораторной методологии параметрам (общий белок для анализа цитокинов и общая бактериальная масса для анализа микробиоты). Было оценено влияние гемолиза менструальной крови. На всех этапах исследования вводился отрицательный контроль.

Использованные методы статистической обработки данных адекватны для достижения достоверных результатов. Предприняты меры для учета проблемы множественных сравнений, что было весьма актуально, учитывая количество параметров, по которым сравнивались группы.

Результаты исследования представлены автором в трех статьях, опубликованных в высокорейтинговых рецензируемых изданиях, а также представлены на международной медицинской конференции.

## **Краткая характеристика основного содержания диссертации**

Диссертация М. Джайна построена по традиционной схеме и состоит из введения, четырех глав, выводов практических рекомендаций, списка сокращений, списка иллюстративного материала, списка литературы, приложений.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, формулируются цель и задачи. Подробно характеризуется степень научной новизны полученных результатов, а также описывается их апробация.

В первой главе автор приводит обзор литературы по теме исследования. Обсуждается значение микробиоты женского полового тракта для репродуктивного здоровья. Подробно описываются достижения современной науки в области изучения микробиоты эндометрия. Рассматриваются известные мукозальные биомаркеры рецептивности эндометрия, проводится детальное сравнение результатов доступных на сегодняшний день исследований. Обзор литературы включает достаточное количество источников и достаточно освещает современное состояние изучаемой проблемы.

Во второй главе представлено описание методологии исследования. Описан дизайн обоих этапов исследования, в том числе клинικο-демографические характеристики его участников. Первый этап был посвящен сопоставлению микробиологических профилей влагалища, шейки матки и эндометрия у пациенток с бесплодием, тогда как второй этап – цитокиновому и микробиологическому профилированию менструальной крови в цикле криопереноса эмбриона. Все лабораторные манипуляции описаны достаточно подробно, что может обеспечивать воспроизводимость примененной в ходе работы методологии. Более того, в данном разделе объясняется применение тех или иных поправок, подходов к нормализации данных и прочих методологических решений.



В третьей главе автор представляет результаты обоих этапов исследования. Все основные результаты сопровождаются рисунками, обеспечивающими простоту интерпретации данных. Во всех случаях указаны уровни статистической значимости. В главе подробно представлены результаты работы по цитокиновому и микробиологическому профилям менструальной крови.

В четвертой главе приводится обсуждение полученных результатов, а также их сопоставление с результатами других научных коллективов. Подробно описываются микробиологический континуум женского полового тракта, связь микробиоты эндометрия с клиническими данными, иммунные медиаторы в эндометриальном материале и другие темы.

**Замечания по работе.** К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания и вопросы:

В работе для исследования разнообразия микроорганизмов и вирусов использовался только метод ПЦР-РВ. Как полученные Вами данные коррелируют с результатами литературы в которых проводились исследования микробиома (культуральным методом и/или с помощью масс-спектрометрии) в нижних отделах женского полового тракта при бесплодии.

Проводилось ли сопоставление цитокинового и микробного профилей, выявления корреляционных зависимостей в исследуемых группах? Выявлены ли особенности цитокинового профиля у пациенток с герпесвирусной инфекцией?

В работе представлены данные по структуре микробиоты и цитокиновому профилю женского полового тракта по ходу менструального цикла на фоне гормонального воздействия при ЭКО и других манипуляций. В Ваших исследованиях или в литературных источниках есть ли данные по цитокиновому и микробному профилю в группах пациенток с бесплодием, которые не подвергались такому воздействию?

## Заключение

Диссертация Джайна М. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.) и заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент,  
директор ФГБНУ «НИИ вакцин и  
сывороток им. И.И. Мечникова»,  
д.м.н., член-корр. РАН

Chen

О.А. СВИТИЧ

Подпись О.А. Свитич заверяю,  
заместитель директора ФГБНУ  
«НИИ вакцин и сывороток им. И.И.  
Мечникова», к.м.н.

23



O.B. A

О.В. Артемьева

20.11.2023