

«УТВЕРЖДАЮ»:
Генеральный директор ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор

— Г.Т. Сухих

2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Джайна Марка «Цитокиновое и микробиологическое профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при бесплодии» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертации

Бесплодие является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей миллионы лиц репродуктивного возраста по всему миру. Вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение, разработанные для решения данной проблемы, имеют частоту успеха лишь около 30%. Известно, что существует два основных фактора, влияющих на успех подобных процедур: качество эмбриона и рецептивность эндометрия. В то время как для оценки первого в клинической практике уже доступны как морфологические, так и генетические методы, для второго по-прежнему отсутствуют общепринятые подходы к контролю. Во многом отсутствие таковых объясняется инвазивностью молекулярно-генетического, гистологического и пр. изучения биоматериала из матки, а следовательно, и невозможностью осуществления в цикле переноса эмбриона. Доступные на сегодняшний день данные о потенциальных биомаркерах рецептивности эндометрия в основном основаны на результатах анализа

биоматериала, полученного в циклах, предшествующих целевому, тогда как стабильность данных от цикла к циклу изучена недостаточно. Таким образом, разработка подходов к неинвазивному изучению факторов, влияющих на рецептивности эндометрия, в цикле переноса эмбриона представляется крайне актуальной.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных результатов, представленных в диссертационной работе, достигнута за счет проведения клинического исследования, выполненного в два этапа (сопоставление микробиологических профилей биоматериала из разных участков женского полового тракта, а также цитокиновое и микробиологическое профилирование менструальной крови пациенток, проходящих программу экстракорпорального оплодотворения), в рамках которого использовались современные методы молекулярно-генетического и иммунологического анализа, а также адекватные методы статистической обработки данных. Были предприняты меры по нормализации всех полученных данных микробиологического и иммунологического анализа (по общей бактериальной массе и общему белку соответственно), что было необходимо для учета неоднородности в сборе биоматериала. Была учтена проблема гемолиза менструальной крови, происходящего во время нахождения данного биоматериала в матке. Наконец, были предприняты адекватные меры по снижению вероятности контаминации биоматериала содержимым нижележащих отделов женского полового тракта с контролем таковой на разных стадиях пробоподготовки и анализа.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Проведенные автором исследования обладают достаточной научной новизной по разным направлениям. Во-первых, впервые было проведено подробное сравнение микробиоты (бактериальной и грибковой), а также вирусных статусов на разных участках женского полового тракта в рамках изучения большой выборки пациенток с бесплодием. Во-вторых, впервые менструальная кровь, собранная из полости матки в начале цикла переноса

эмбриона, была предложена в качестве биоматериала для изучения микробиологических и молекулярных биомаркеров рецептивности эндометрия. В-третьих, впервые было проведено подробное профилирование менструальной крови как в отношении уровней широкого спектра цитокинов, хемокинов и факторов роста, так и в отношении состава микробиоты данного биоматериала.

Значимость научных результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Предложен уникальный подход к неинвазивному анализу микробиологических и молекулярных параметров эндометрия, основанный на анализе менструальной крови, собранной непосредственно из полости матки, и осуществимый в начале цикла переноса эмбриона, что потенциально позволяет устанавливать наличие пониженной рецептивности эндометрия до переноса эмбриона и проведения гормональной стимуляции, что может обладать существенным клиническим потенциалом.

Продемонстрирована уникальность микробиоты (и вирусного состава) матки при сравнении с таковой в рутинно изучаемых нижележащих отделах женского полового тракта, что подчеркивает необходимость рассмотрения биоматериала эндометрия для микробиологического изучения у пациенток с бесплодием.

Определены сигнальные молекулы в надосадочной жидкости менструальной крови, уровни которых значительно различаются у пациенток, достигших и недостигших беременности в ходе переноса эмбриона, что может быть использовано для предсказания исхода вспомогательной репродуктивной процедуры.

Общая характеристика диссертационной работы

Представленная диссертация выполнена на высоком научно-техническом уровне. Более того, часть указанных недостатков подробно обсуждена автором в рамках описания ограничений исследования. Учет автором всех возможных факторов, которые могли бы негативно повлиять на

достоверность результатов исследования, включая проблему гемолиза менструальной крови, контаминацию при микробиологическом анализе, необходимость нормализации всех полученных данных, обоснованное введение поправки на множественные сравнения при статистической обработке, подчеркивают его зрелость как исследователя и полное понимание особенностей примененной методологии.

Результаты диссертационного исследования представлены в трех статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях, входящих в Q1 и Q2 Science и Scopus), что подтверждает их признание международным научным сообществом.

Данные, полученные в ходе работы, будут ценны для многих исследователей, изучающих проблему бесплодия, в частности такого его компонента, как рецептивность эндометрия, и могут дать толчок для прочих исследований с использованием менструальной крови в качестве биоматериала для оценки микробиологических и молекулярных компонентов и биомаркеров эндометрия. Особый интерес представляют сведения об ассоциации обсемененности некоторыми микроорганизмами с уровнями ряда сигнальных молекул, что подчеркивает потенциальную модулирующую роль микробиоты в отношении рецептивности эндометрия.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Джайна М. «Цитокиновое и микробиологическое профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при бесплодии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук, доцента Самоходской Л.М., содержащей новое решение актуальной научной задачи – поиска неинвазивных биомаркеров рецептивности эндометрия у пациенток, проходящих программу экстракорпорального оплодотворения, анализ которых был бы возможен и информативен в начале цикла переноса эмбриона. Данная задача, имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики.

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.

Отзыв подготовлен заведующим клинико-диагностической лаборатории, доктором медицинских наук (3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика) Иванец Татьяной Юрьевной.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 13 октября 2023 года, протокол № 7.

Заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.8.)

Иванец Татьяна Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук Иванец Татьяны Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович

117997, г. Москва улица Академика Опарина, д. 4, 8-495-438-85-07
secretariat@oparina4.ru; <http://oparina4.ru>