

## **Отзыв**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Трунова Александра Николаевича на диссертационную работу Андреевой Евгении Александровны «Иммуноактивные факторы фолликулярной жидкости у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнения и обусловлена рядом положений.

Во-первых, что оогенез является сложным и многофакторным процессом, требующим скоординированной работы многих систем организма, включая иммунную, нейро-эндокринную, репродуктивную и др., и от того насколько сбалансированно пройдут его ранние этапы зависит дальнейшая способность яйцеклетки к оплодотворению. Данные научной литературы свидетельствуют, что в репродуктивной системе локализованы различные иммунокомпетентные клетки, к которым можно отнести регуляторные клетки, моноциты, макрофаги и др., а также биологически активные молекулы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия. Однако, несмотря на все достижения современной медицины в области репродуктивных технологий, многие аспекты механизмов взаимодействия различных паттернов иммунной системы на этапе оогенеза и раннего эмбриогенеза изучены недостаточно.

Во-вторых, в настоящее время в клинической практике оценка компетентности ооцитов осуществляется, в основном, только с использованием морфологических методов, а успешность лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет не более 50% от проведенных программ. В связи с этим изучение факторов, в том числе иммунологических, способных влиять на исходы ЭКО, и выявление биомаркеров, позволяющих предопределять эффективность процедуры и вероятность наступления беременности, является значимой задачей.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что цель и задачи представленной диссертационной работы Андреевой Е.А. являются актуальными и значимыми для науки и практического здравоохранения.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость**

В проведенном в соответствии с целью и задачами исследовании автором были получены данные, определяющие научную новизну и практическую значимость диссертационной работы.

Автором проведен анализ содержания в фолликулярной жидкости женщин FoxP3<sup>+</sup> регуляторных клеток, показано наличие в ней различных их субпопуляций и установлено, что высокий уровень содержания CD4 -FoxP3<sup>+</sup> клеток ассоциирован с высоким качеством эмбрионов и наступлением беременности. В исследовании установлено, что для низкого качества эмбрионов и отрицательного исхода ЭКО характерно наличие в фолликулярной жидкости значимо высоких концентраций ИЛ-6, уровни содержания которого находятся в обратной коррелятивной взаимосвязи с содержанием CD4 -FoxP3<sup>+</sup> клеток.

Автором впервые установлено наличие в фолликулярной жидкости свободной ДНК и показано, что её более высокое содержание взаимосвязано с длительностью бесплодия, большим числом антральных фолликулов и высоким уровнем антимюллерова гормона. Важными представляются полученные диссертантом данные о сопряженности высокого уровня свободной ДНК с низким качеством blastocyst и отрицательным исходом ЭКО.

В исследовании установлено, что высокое содержание AnnV+CD206<sup>+</sup> и AnnV+CD107a<sup>+</sup> микровизукул взаимосвязано с эффективным циклом ЭКО, что свидетельствует об их участии в репродуктивных процессах на ранних этапах.

Полученные в исследовании данные расширяют современные представления о взаимосвязи иммунной и репродуктивных систем, что определяет теоретическую значимость диссертационного исследования.

Практическая значимость работы связана с установлением биомаркеров, использование которых может позволить разработать комплексные прогностические тесты для оценки вероятности наступления беременности в программе ЭКО и прогнозировать ее исход.

Полученные данные используются при подготовке студентов Новосибирского государственного университета по программе «Клиническая иммунология». Материалы диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в научно-педагогический процесс кафедр иммунологии, патологической физиологии профильных ВУЗов, а также в программы послевузовского образования.



### **Степень обоснованности и достоверность полученных результатов и выводов**

Достоверность результатов работы, научные положения и выводы диссертации основаны на обследовании достаточного для решения поставленных задач количества пациенток с верифицированным диагнозом, логичности построения и тщательной проработке всех этапов исследования, использовании высокоинформативных методов лабораторного тестирования, тщательном анализе и сопоставлении полученных данных, корректной статистической обработке.

Полученные материалы были обсуждены на международных и российских научных форумах и представлены в печатных работах (14 печатных работ по теме диссертации, в том числе, в достаточном количестве в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата/доктора наук).

Материал, представленный в диссертации, получен и проанализирован автором лично.

Все вышеизложенное позволяет считать, что представленные автором данные достоверны, а выводы обоснованы и соответствуют полученным данным.

Представленная диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 143 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора данных научной литературы, описания материалов и методов, глав результатов собственного исследования, обсуждения, заключения и выводов. Работа хорошо иллюстрирована 14 таблицами и 16 рисунками. Список использованной литературы содержит 15 отечественных и 237 зарубежных источников.

Введение отвечает предъявляемым требованиям, содержит все необходимые разделы: кратко обоснована актуальность и аргументирован выбор темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор научной литературы изложен достаточно полно и охватывает современные аспекты изучаемой проблемы. В нем представлены точки зрения и суждения различных авторов, грамотно используется современная литература, что свидетельствует об эрудиции автора и его способности к аналитической работе. Знание литературы позволило автору корректно сформулировать цель и задачи собственного диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» автор описывает группы обследуемых лиц, а также представляет методы исследования (иммунологические, молекулярно-биологические методов, включая многоцветную проточную цитометрию, флюориметрию, методы выделения свободной ДНК и микровизикул) и статистической обработки. Выбор методов адекватен для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования.

Определив цель диссертационного исследования, в главах результатов собственных исследований автор последовательно описывает полученные в процессе работы данные, проводит их сравнительный анализ и сопоставления, делает обоснованные заключения.

Собственные результаты, полученные в исследовании, представлены в третьей главе, состоящей из пяти подглав, в которых описаны данные о содержании иммуноактивных факторов в фолликулярной жидкости в зависимости от параметров оо-/эмбриогенеза и исхода программы ЭКО. Также приводятся результаты ROC- анализа, позволяющие оценить возможность использования данных о содержании иммуноактивных факторов в фолликулярной жидкости в качестве предикторов наступления беременности.

В главе «Обсуждение» автор анализирует полученные результаты в контексте известных данных и дает им оценку с точки зрения новизны и значимости, что еще раз подтверждает эрудицию автора.

В главе «Заключение» автор подводит итог проведенных исследований.

Выводы основываются на фактически полученном автором материале и отражают суть проведенного диссертационного исследования.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, а его содержание соответствует данным, представленным в диссертации, и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

Работа соответствует паспорту специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

**Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.**

Однако, хотелось бы задать автору ряд вопросов:

1. Известно, что в процессах оо-/эмбриогенеза принимает участие достаточно большое количество цитокинов, факторов роста и др., хотелось бы понять, чем был



обоснован ваш выбор именно ИЛ-6 и ИЛ-8 для использования в исследовании, тем более Вы определяли в фолликулярной жидкости большее количество цитокинов с помощью тест-системы 8-Plex, однако описываете результаты только по ИЛ-6 и ИЛ-8?

2. На основании проведенного в исследовании ROC- анализа, Вы получили данные о возможности использования ряда иммуноактивных субстанций как прогностических маркеров со специфичностью в районе 70 % и чувствительностью в районе 60-70%, поясните, пожалуйста, насколько возможно на их основании разработать прогностические тесты для оценки вероятности наступления беременности в программе ЭКО, насколько они могут быть полезны в клинической практике?

3. В проведенном исследовании Вы убедительно и статистически обосновано показали, что содержание ряда определяемых Вами показателей значимо не отличается в зависимости от формы бесплодия (первичное и вторичное), фактора бесплодия (мужское и женское), а также факторов женского бесплодия (трубно-перитонеальное, эндокринное, сочетанное). Однако, в основе этих процессов могут лежать различные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития заболевания, хотелось бы услышать Ваше мнение по этому поводу?

### **Заключение**

Диссертационная работа Андреевой Евгении Александровны «Иммуноактивные факторы фолликулярной жидкости у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения», выполненная под руководством д.м.н. Хониной Н.А. является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, проведенной на высоком научно-методическом уровне, в которой на основании проведенных исследований получен фактический материал и содержится решение значимой и актуальной научной для клинической иммунологии задачи – изучены и проанализированы особенности содержания иммуноактивных факторов в фолликулярной жидкости в зависимости от параметров оо-/эмбриогенеза и исхода программы экстракорпорального оплодотворения.

Диссертационное исследование по актуальности темы, научно-методическому уровню, научно-практической значимости полученных результатов и выводов полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 335

от 01.10 2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Андреева Е.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

**Официальный оппонент:**

Руководитель научного отдела ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал, доктор медицинских наук (по специальности 14.03.03 - патологическая физиология 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология), профессор

Трунов Александр Николаевич

Личную подпись д.м.н., профессора Трунова Александра Николаевича удостоверяю

Начальник отдела кадров  
26 мая 2021 года

Левина К.А.

Юридический и почтовый адрес:

Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10. Телефоны: 8 (383) 340-45-57, 8 (383) 340-44-66 Факс: 8 (383) 340-37-37 +79139100316 Сайт в интернете: <http://www.mntk.nsk.ru> E-mail: [sci@mntk.nsk.ru](mailto:sci@mntk.nsk.ru) ; [trunov1963@yandex.ru](mailto:trunov1963@yandex.ru)