

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Рудаковой Елены Борисовны на диссертационную работу Джинчарадзе Ланы Гиглаевны на тему «Дифференцированный подход к использованию факторов роста для лечения бесплодия у пациенток с «тонким» эндометрием», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в медицинскую практику при бесплодии в браке и высокий уровень квалификации специалистов привели не только к увеличению числа лечебных циклов, но и к повышению их эффективности. Но говорить о полной победе над infertility пока слишком рано. Известно что фактором, ограничивающим дальнейшее повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса размороженных эмбрионов (ПРЭ) являются неудачи и дефекты имплантации. Большие проблемы с имплантацией создает так называемый «тонкий» эндометрий.

«Тонким» эндометрием принято считать толщину эндометрия менее 7мм в день введения триггера овуляции в свежих циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и в день начала приема препаратов прогестерона в циклах ПРЭ. Было проведено множество исследований, в результате которых было доказано, что «тонкий» эндометрий является независимым негативным прогностическим фактором для достижения беременности, особенно это касается «рефрактерного» «тонкого» эндометрия, нечувствительного к применяемым сегодня методам лечения: циклической гормональной терапии (ЦГТ), физиотерапии, витаминотерапии и др. Поиск эффективных методов воздействия на



«тонкий» эндометрий продолжается. Известно, что в процессе секреторной трансформации эндометрия, его подготовки к приему эмбриона важную роль играют ростовые факторы, в том числе гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (Г-КСФ). Есть отдельные опубликованные работы, свидетельствующие о перспективности использования внутриматочно для полноценной подготовки эндометрия к имплантации препарата Филграстим, содержащего Г-КСФ и плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТр), при активации которых выделяется целая группа необходимых факторов роста. Однако полноценных рандомизированных сравнительных исследований эффективности этих технологий, позволяющих рекомендовать их в широкую медицинскую практику до сих пор не проводилось.

В связи с этим, актуальность и своевременность диссертационной работы Джинчарадзе Ланы Гиглаевны не вызывает сомнений.

### **Научная новизна**

Автором представлены клинико-anamnestическая характеристика пациенток с «тонким» эндометрием и бесплодием и факторы риска формирования «тонкого» эндометрия, которыми являются частые внутриматочные вмешательства, в большинстве связанные с неразвивающимися беременностями и выкидышами на раннем сроке гестации.

Установлена связь «тонкого» эндометрия с хроническим эндометритом (выявлен в 55-60% случаев.) и неэффективными программами ЭКО в анамнезе (у 40% пациенток).

Доказана в сравнительном исследовании эффективность применения аутологичной ПОТр и Г-КСФ по увеличению толщины эндометрия, показателям частоты наступления беременности и живорождения при



использовании данных препаратов в дополнении к ЦГТ в программах ПРЭ, а также их безопасность.

Обоснована возможность прогнозирования благоприятного исхода ПРЭ при выявлении у пациенток с «тонким» эндометрием в периоде предполагаемого «окна имплантации» увеличения экспрессии мРНК генов TAGLN и SFRP4.

### **Практическая значимость.**

Результаты данной работы имеют важное значение для тактики ведения пациенток с «тонким» эндометрием в программах ВРТ.

Автором установлено, что назначение Г-КСФ и аутологичной ПОТр у пациенток с «тонким» эндометрием улучшают исходы программ ВРТ в виде увеличения частоты наступления беременности и живорождения.

В работе также представлены схемы назначения данных препаратов для применения клиницистами в практической работе и выявлена пороговая толщина эндометрия у пациенток с «тонким» эндометрием равная 7,9 мм, превышение которой увеличивает шанс наступления беременности.

В исследовании показана возможность применения атравматичного метода взятия аспирата из полости матки и выявлены два гена, исследование экспрессии мРНК которых имеет прогностическую значимость в наступлении беременности у пациенток с «тонким» эндометрием.

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к подготовке тонкого эндометрия к ПРЭ.

### **Достоверность полученных результатов.**

Целью данного исследования явилось повышение эффективности программ ВРТ при подготовке пациенток с «тонким» эндометрием к ПРЭ с



использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТр). Цель достигается решением 6 обоснованных и четко сформулированных задач.

Дизайн исследования-проспективное сравнительное рандомизированное исследование-адекватен для поставленных задач. Анализ подвергались данные клинико-лабораторного обследования пациенток, ультразвуковой оценки изменения толщины эндометрия, исходов программ ВРТ, данные результатов специальных методов исследования - молекулярно-генетического исследования аспирата из полости матки. Исследование проведено на достаточной выборке пациенток (163 пациенток с «тонким» эндометрием и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе) и достаточном количестве клинического материала (у 20 пациенток определена экспрессия мРНК генов маркеров рецептивности эндометрия в предполагаемое «окно имплантации» методом ПЦР в реальном времени) на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических технологий. Полученные результаты исследования подверглись серьезной статистической. Все это не вызывает сомнения в их достоверности.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы приведенными результатами исследования и полностью соответствуют поставленным автором в исследовании задачам.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включает 21 таблицу и 9 рисунков. Библиографический указатель включает



209 работ (12 отечественных и 197 зарубежных). Все полученные результаты освещены в печати. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания работы.**

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе обзор литературы систематизированы достижения отечественных и зарубежных исследователей в области изучаемой проблемы. Даны и разъяснены основные определения, приведены данные о распространенности и причинах возникновения «тонкого» эндометрия, освещена проблема влияния «тонкого» эндометрия на исходы программ ВРТ, неинвазивные методы оценки рецептивности эндометрия. Подробно изложены современные методы для увеличения толщины эндометрия в программах ВРТ. Проанализирована роль генетических маркеров в определении рецептивности эндометрия.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Работа выполнена с применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе – молекулярно-генетических методов исследования. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе представлены результаты обследования и исходов различных схем подготовки 163 пациенток с «тонким» эндометрием и бесплодием, пациентки также разделены ретроспективно на две группы в зависимости от наступления беременности и выявлены факторы, влияющие на наступление беременности у данной группы пациенток. Проведено молекулярно-генетическое исследования аспирата из полости матки в



предполагаемое «окно имплантации», и автором были выявлены два гена TAGLN и SFRP4, увеличение экспрессии мРНК которых было выявлено у пациенток с наступившей беременностью.

Проведена интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации и предложен алгоритм ведения пациенток с «тонким» эндометрием в программах переноса размороженных эмбрионов, который позволит повысить эффективность программ ВРТ.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Джинчарадзе Ланы Гиглаевны на тему «Дифференцированный подход к использованию факторов роста для лечения бесплодия у пациенток с «тонким» эндометрием» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии – определение эффективности применения Г-КСФ и аутологичной ПОТр, предикторов наступления беременности у пациенток с «тонким» эндометрием с целью повышения эффективности программ ВРТ.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Джинчарадзе Ланы Гиглаевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к



кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения  
искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4.- Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный врач РФ, профессор кафедры  
АГиП НЦ ФМБА им. А. И. Бурназяна ФМБА  
России, научный консультант отделения  
вспомогательных репродуктивных  
технологий ГБУЗ МО «Московский  
областной перинатальный центр»  
143900, Московская область,  
г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.  
Тел. 8 (498) 520-10-95  
e-mail: doctor\_rudakova@mail.ru

*Рудакова*

Рудакова Елена Борисовна

«2» сентября 2021 г.



**Подпись д.м.н., профессора Е. Б. Рудаковой заверяю:**

Заместитель главного врача  
по кадрам ГБУЗ МО  
«Московский областной  
перинатальный центр»



Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«2» сентября 2021 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской  
области «Московский областной перинатальный центр»  
(ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»)  
1439000, Московская область, г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д.12.  
Телефон: 8(495) -529 -50-13  
e-mail: [морс02@mail.ru](mailto:морс02@mail.ru)