

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Трахтмана Павла Евгеньевича 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

В современной медицине все чаще используют препараты факторов роста с целью улучшения регенерации тканей. Данные препараты нашли свое применение и в практике врача акушера-гинеколога, в том числе и в лечении бесплодия у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

С момента первой проведенной программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) данная технология быстро развивалась и претерпела множество изменений. В результате чего частота наступления беременности значительно увеличилась в программах ВРТ, но в настоящее время данный показатель остается на одном уровне и учеными предпринимаются различные новые методы для повышения эффективности программ ВРТ. В том числе, не до конца решена проблема эндометрия, как фактора неудачных программ ВРТ. В результате проведенных многочисленных исследований было доказано, что при толщине эндометрия менее 7мм («тонкий» эндометрий) снижается частота наступления беременности и живорождения, также «тонкий» эндометрий ассоциирован с более высокой частотой потерь беременности до 12 недель гестации.

Исследователями были предложены различные методы для увеличения толщины эндометрия, но зачастую они не приводят к желаемому результату. Одними из новейших методов для подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к переносу эмбриона в полость матки является внутриматочное введение препаратов факторов роста: аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТр) и гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Стимулирующий эффект ПОТр проявляется, если концентрация тромбоцитов 1 млн/мкл. Влияние на процессы заживления тканей тромбоциты оказывают выделяя факторы роста — биологические медиаторы, находящиеся в альфа-гранулах на мембране тромбоцитов и отвечающие за регенерацию ткани. Г-КСФ принадлежит к семейству колониестимулирующих факторов, синтезируемый множеством типами клеток (эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги, лимфоциты), в том числе Г-КСФ или его рецепторы локализуются в лютеинизированных клетках гранулезы, трофобластических клетках плаценты и ооцитах. Предположительно, Г-КСФ играет роль в процессе имплантации, в том числе в ремоделировании сосудов эндометрия и локальной иммуномодуляции.

В настоящее время были проведены исследования с применением факторов роста для улучшения исходов программ ВРТ, но необходимо изучить влияние данных препаратов на толщину эндометрия и частоту наступления беременности и живорождения на достаточной выборке пациенток, а также сравнение различных схем подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к ПЭ. В связи с этим, актуальность диссертационной работы Джинчарадзе Ланы Гиглаевны не вызывает сомнений.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Джинчарадзе Ланы Гиглаевны выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность проведенного

исследования не вызывает сомнений. В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, современная статистическая обработка данных. В исследование включено достаточное для получения достоверных данных количество пациенток. Четко сформулированы задачи исследования. Всем женщинам, включенным в исследование, проводился анализ анамнестических данных, изменения толщины эндометрия при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), исходов программ ВРТ.

Проведена программа переноса размороженного эмбриона с применением различных схем подготовки эндометрия у 163 пациенток с «тонким» эндометрием и бесплодием, которые были разделены методом рандомизации на три группы в зависимости от проводимой терапии. У 20 пациенток перед вступлением в исследование был взят аспират из полости матки на фоне приема циклической гормональной терапии (в день предполагаемого «окна имплантации»), аспират был исследован на экспрессию мРНК 13 генов маркеров рецептивности эндометрия, далее результаты были разделены ретроспективно в зависимости от наступления беременности в следующем цикле у данных пациенток.

Автором подробно проведен анализ клинико – лабораторных данных, выявлены факторы, ассоциированные с развитием «тонкого» эндометрия.

При анализе изменения толщины эндометрия и исходов программ ВРТ автором были получены статистически значимые различия в группах с использованием Г-КСФ и ПОТр. При ретроспективном сравнении пациенток в зависимости от наступления беременности, автором были получены данные, влияющие на наступление беременности у пациенток с «тонким» эндометрием и определена пороговая толщина эндометрия, которая увеличивает шанс наступления беременности у данной группы пациенток.

При молекулярно-генетическом исследовании аспирата из полости матки автором выявлено увеличение экспрессии мРНК генов TAGLN и SFRP4, которые были ассоциированы с наступлением беременности.

Статистическая обработка данных обеспечила точность и достоверность полученных результатов исследования и логично вытекающих из них выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования. Научные положения диссертации в достаточной степени обоснованы.

Научная новизна диссертационной работы

Научной новизной диссертационной работы является точная клинико-анамнестическая характеристика пациенток с «тонким» эндометрием и нарушением репродуктивной функции, для которых характерны потери беременности в первом триместре беременности, множественные неэффективные программы ВРТ в анамнезе и наличие хронического эндометрита. Автором изучена безопасность и хорошая эффективность назначаемых новых схем (Г-КСФ И ПОТр) подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к ПЭ. В исследовании показано увеличение эффективности программ ВРТ при использовании предложенных новых схем терапии.

Автором также проанализирован генетический профиль аспирата из полости матки у пациенток с «тонким» эндометрием в день предполагаемого «окна имплантации», проанализирована экспрессия мРНК 13 генов, которые на основании ранее проведенных исследований ассоциированы с рецептивностью эндометрия. В результате данного анализа автором выделены два гена, при увеличении экспрессии мРНК которых в эндометрии шанс наступления беременности выше.

Практическая и теоретическая значимость работы

Диссертационная работа Джинчарадзе Л.Г. имеет большую практическую значимость для акушерства и гинекологии – автором

предложены схемы применения и доказана эффективность назначения Г-КСФ и ПОТр у пациенток с «тонким» эндометрием в программах ВРТ. В исследовании выявлены предикторы успешного исхода программ ВРТ у данной группы пациенток – толщина эндометрия более 7,9мм и увеличение экспрессии мРНК генов TAGLN и SFRP4 в «окно имплантации» в эндометрии у пациенток с «тонким» эндометрием.

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Джинчарадзе Л.Г. изложена в традиционном стиле на 155 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 9 рисунками.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы, формулирует цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. В достаточном объеме изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования в практику и апробация научной работы. Подробно отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о роли толщины эндометрия в программах ВРТ. Подробно описаны причины возникновения и теории патогенеза возникновения «тонкого» эндометрия,

включая молекулярные и генетические механизмы. Автором представлены данные исследований об эффективности различных методов терапии, применяемых у пациенток с «тонким» эндометрием для подготовки к ПЭ.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором описаны дизайн исследования, критерии включения в исследование и критерии исключения, описаны схемы назначаемых препаратов, технология изготовления аутологичной ПОТр, лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе УЗИ, которое играет важную роль в выявлении эффективности назначаемых препаратов. Подробно описано молекулярно-генетическое исследование аспирата из полости матки.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Первый раздел посвящен оценке результатов обследования и анамнестических данных 163 пациенток с «тонким» эндометрием и бесплодием. Во втором разделе освещены результаты эффективности применения Г-КСФ и ПОТр, которые в основном оценивались на основании увеличения толщины эндометрия, частоты наступления беременности и живорождения. Далее автором был проведен сравнительный анализ пациенток в зависимости от наступления беременности для выявления факторов, влияющих на успешный исход программ ВРТ. В следующем разделе автором проанализирована экспрессия мРНК 13 генов маркеров рецептивности эндометрия методом ПЦР в реальном времени, данные были также разделены в зависимости от наступления беременности у пациенток в следующем цикле для выявления генетических маркеров успешного исхода программ ВРТ у пациенток с «тонким» эндометрием.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов собственных исследований с данными, представленными в литературных источниках.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации касательно подготовки

пациенток с «тонким» эндометрием к ПЭ, что позволит улучшить исходы программ ВРТ.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК. В проведенной работе диссертант Джинчарадзе Л.Г. показала себя зрелым исследователем и клиницистом, способным к грамотному подбору клинического материала, выбору адекватных методов исследования. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Джинчарадзе Ланы Гиглаевны «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 – совершенствование подготовки пациенток с «тонким» эндометрием к переносу размороженного эмбриона на основании применения новых препаратов и комплексной оценки факторов, влияющих на успешный исход программ ВРТ, таких как оптимальная толщина эндометрия к дню переноса эмбриона и молекулярно-генетического исследования аспирата из полости матки методом ПЦР в реальном времени. 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» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением трансфузиологии,
заготовки и процессинга гемопоэтических
стволовых клеток ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
8 (495) 664-70-92

«1» сентября 2021

Трахтман Павел Евгеньевич

Подпись д.м.н., профессора Трахтмана П. Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии

им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Спиридонова Елена Александровна

«1» сентября 2021 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Телефон: 8 (495) 287-65-70

e-mail: info@fnkc.ru