

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную работу Эфендиевой Зульфии Нурудиновны на тему «Лечение женщин с бесплодием на фоне «тонкого» эндометрия при помощи аутологичных обогащенной тромбоцитами плазмы крови и клеток эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.**

### **Актуальность исследования**

Несмотря на постоянное усовершенствование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), на сегодняшний день маточный фактор бесплодия остается значимой проблемой репродукции. Одной из причин неэффективного лечения в программах ВРТ является формирование у пациенток рефрактерного «тонкого» эндометрия, не поддающегося известным методам терапии. Отсутствие эффекта от проводимого лечения у пациенток с рефрактерным «тонким» эндометрием приводит к репродуктивным неудачам, и часто единственной возможностью для реализации репродуктивной функции становится суррогатное материнство. По данным литературы толщина эндометрия менее 7 мм в период предполагаемого «окна имплантации» определяется как негативный прогностический фактор и рассматривается в качестве показания для криоконсервации эмбрионов с последующим переносом в полость матки при достижении оптимальных условий.

В последние годы в качестве перспективных методов терапии женщин с бесплодием на фоне «тонкого» эндометрия рассматривают внутриматочное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови и стволовых клеток. Получены многообещающие данные об увеличении толщины эндометрия и повышении частоты наступления беременности в программах ВРТ при использовании аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациенток с «тонким» эндометрием. Исходя из вышеизложенного, актуальность темы исследования представляет большой научный интерес. Разработка и внедрение нового метода лечения женщин с бесплодием, обусловленным «тонким»

эндометрием, позволит усовершенствовать подготовку пациенток к проведению программ ВРТ и повысить эффективность последних.

### **Научная новизна**

В ходе исследования разработан новый метод лечения пациенток с бесплодием, обусловленным «тонким» эндометрием. Впервые введение аутологичной плазмы обогащенной тромбоцитами, проводится с помощью эндоскопической иглы непосредственно в эндометрий под контролем гистероскопа. В диссертационной работе показана эффективность применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в отношении увеличения толщины эндометрия, улучшения параметров гемодинамики сосудов матки, повышения частоты наступления беременности и живорождения в программах ВРТ.

Представлен сравнительный анализ и определено содержание факторов роста VEGF и PDGF BB в обогащенной тромбоцитами и обычной плазме крови пациенток. Впервые проведен анализ состава гранул и активации тромбоцитов в аутологичной плазме крови. В работе проведен иммунофенотипический анализ биоптата эндометрия и продемонстрирована возможность выделения аутологичных жизнеспособных клеток эндометрия с высоким пролиферативным потенциалом, а также их обратного введения в составе аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

### **Практическая значимость**

Разработан новый способ лечения, основанный на инъекционном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови в эндометрий пациенток под контролем гистероскопа перед проведением программ ВРТ. Определена пороговая толщина эндометрия, влияющая на эффективность программ ВРТ у пациенток с исходно «тонким» эндометрием.

Практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике. Полученные автором данные могут быть использованы при лечении пациенток с бесплодием, обусловленным рефрактерным «тонким»

эндометрием, что позволит лечащим врачам оптимизировать тактику ведения пациенток на этапе подготовки к программам ВРТ.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 3 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 2 в иностранных изданиях и 1 патент.

### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования. Полученные данные не вызывают сомнений, так как их достоверность статистически подтверждена. Работа выполнена на достаточном объеме выборки (115 пациенток с бесплодием, обусловленным «тонким» эндометрием, проходивших лечение бесплодия в программе ВРТ). Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов исследования, четко сформулированы и обоснованы, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена доступным литературным языком, иллюстрирована 12 рисунками и 37 таблицами.

Во введении автором убедительно обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость проведенного исследования.

В первой главе представлен современный взгляд на проблему бесплодия, обусловленного «тонким» эндометрием, описаны методы диагностики рецептивности эндометрия. Особый интерес представляет раздел, посвященный новым методам лечения, основанным на внутриматочном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови, стволовых/прогениторных клеток и

механизмам их действия. Обзор литературы разделен на подразделы, которые четко отражают суть проблем, рассмотренных автором. Использован 201 литературный источник на русском и английском языках.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, в ней подробно изложен дизайн, четко изложены критерии отбора пациенток. Работа выполнена на достаточном материале (включено 115 пациенток) с применением современных методов исследования. В главе подробно изложены клинико-лабораторные, инструментальные, а также специальные методы исследования. Помимо стандартных методов исследования, в работе была проведена оценка содержания факторов роста PDGF BB и VEGF в обогащенной тромбоцитами плазме, иммунофенотипический анализ тромбоцитов, характеристика их активации, а также иммунофенотипический анализ клеток биоптата эндометрия. Анализ результатов исследования проведен с использованием современных статистических методов, которые позволяют с высокой степенью достоверности описать полученные результаты.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, дана клинико-лабораторная характеристика пациенток, включенных в исследование. Проанализированы результаты проведенных ранее программ ВРТ, а также использованные методы подготовки эндометрия к переносу эмбриона в полость матки. Полученные данные ультразвукового и доплерометрического исследования, а также анализ репродуктивных исходов у пациенток показали эффективность инъекционного применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови по сравнению с контрольной группой. В работе представлены данные о корреляции толщины эндометрия и параметров гемодинамики в сосудах матки. Репродуктивные исходы оценивались по частоте отмен переноса эмбриона из-за неудовлетворительной толщины эндометрия, частоте клинической беременности, живорождения и ранних потерь беременности.

Разработанный в данном исследовании способ лечения, основан на непосредственном контролируемом введении в эндометрий проангиогенных факторов роста и митогенов, что имеет несомненную научную и практическую

ценность. Использование аутологичных биоактивных веществ является важным преимуществом, так как обеспечивает отсутствие аллергических реакций и нежелательных явлений у пациенток.

Понимание механизма действия инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы крови облегчается благодаря представленным данным об уровне содержания тромбоцитарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста в ней по сравнению с обычной плазмой крови, а также данным о приросте толщины эндометрия и визуализации сформированных *de novo* сосудов у пациенток по данным контрольных исследований.

Помимо основных трех групп, в работе была сформирована 4я группа пациенток, которым впервые в качестве терапии рефрактерного «тонкого» эндометрия было использовано инъекционное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови и аутологичных клеток эндометрия под контролем гистероскопа. Получены многообещающие результаты, учитывая, что ранее этим пациенткам было рекомендовано применение суррогатного материнства для реализации репродуктивной функции.

В главе «Обсуждение» проанализированы основные результаты исследования, проведен подробный сравнительный анализ собственных результатов с данными мировой литературы.

Цель диссертационной работы полностью достигнута. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Выводы конкретны, соответствуют задачам и содержанию диссертации. **Автореферат** содержит все необходимые разделы и полностью отражает суть и содержание диссертации. Опубликованные по теме диссертации работы подтверждают полученные результаты. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

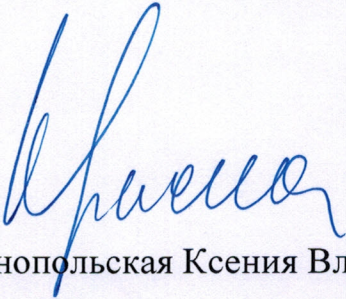
## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Эфендиевой Зульфии Нурудиновны на тему: «Лечение женщин с бесплодием на фоне «тонкого» эндометрия при помощи аутологичных обогащенной тромбоцитами плазмы крови и клеток эндометрия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится

новое решение актуальной научной задачи в репродуктологии - разработка нового способа лечения пациенток с бесплодием, обусловленным рефрактерным «тонким» эндометрием, перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Эфендиевой Зульфии Нурудиновны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.


Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
руководитель отделения репродуктологии  
ГБУЗ Московской области  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»

  
Краснопольская Ксения Владиславовна

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

**Подпись доктора медицинских наук Краснопольской К.В. заверяю:**

Ученый секретарь ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»,  
доктор медицинских наук

  
Никольская Ирина Георгиевна

«20» сентября 2021г.