

Заключение

Согласно заключения Экспертного совета по специальности «Общая Медицина» аттестационное дело и диссертационная работа Жанкиной Рано Амирхановны на тему: «Возможности аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток в лечении мужского бесплодия», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина не соответствует требованиям пункта 5 настоящих Правил, а именно «...в пункте 2 (*Соблюдение в диссертации принципа самостоятельности*) - диссертант не может объяснить какое количество костномозговой взвеси и сколько раз было взято у пациентов.

В пункте 3 - *Соблюдение в диссертации принципа внутреннего единства* - литературный обзор не раскрывает сути поставленной проблемы, главы и подглавы представлены в виде 18 пунктов, без логической последовательности в форме учебного пособия, без анализа литературных источников и пояснения собственных выводов по теме. В главе «Материалы и методы» не дана полная характеристика участников исследования. Не понятны критерии оценки безопасности лечения, нет сведений о кратности наблюдения для оценки возможных отдаленных осложнений (только оценка локальной симптоматики в течение 2-х недель после аутотрансплантации). В главе «Результаты собственного исследования» в п. 4.6 дублируется описание методики эксфузии (как в п. 3.2). Однако, нет изложения результатов собственного исследования. В главе 5 проводится сопоставление 2-х групп: пациентов с благополучным и неблагоприятным исходом лечения, однако группы сравнения малочисленны.

Название диссертации не соответствует цели и задачам, задачи не соответствуют пунктам научной новизны и положениям, выносимым на защиту по упоминанию нозологической формы заболевания у исследуемых пациентов. Цель исследования достигнута не полностью, т.к. не дана оценка безопасности применения аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток в лечении необструктивной азооспермии. На каждую задачу дан соответствующий вывод и практические рекомендации, однако, 1, 2 и 3 задачи не выполнены. Все главы заканчиваются без анализа и резюме.

Следовательно, нет соблюдения принципа внутреннего единства в диссертации.

В пункте 4 – *Соблюдение в диссертации принципа научной новизны*, основные научные результаты - Научная новизна автором представлена в виде следующих результатов:

1. В первом выводе представлено, что диссертантом разработан новый метод применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении вторичной необструктивной азооспермии.

Однако, заявление об авторстве в разработке метода применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении необструктивной азооспермии, не корректно, так как не подтвержден наличие патента о

разработке метода. К тому же используемый метод известен, в мировой литературе имеется информация о результатах проводимых клинических исследований на людях.

2. В втором выводе представлено, что диссертантом доказано стимулирующее влияние аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток на появление сперматогенеза у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией. Однако, в работе не представлены данные, доказывающие стимулирующее влияние аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток на появление сперматогенеза у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией (результаты спермограммы, УЗИ и гистологического исследования ткани яичек).

3. В третьем выводе указано, что диссертантом в результате аутотрансплантации костномозговых мезенхимальных стволовых клеток выявлено снижение ФСГ, увеличение уровней тестостерона и ингибина В. Но автором не представлено доказательной базы того, что изменение гормонального профиля является результатом эффективности применения аутотрансплантации МСК, так как пациентам дополнительно назначалась гормональная терапия (ХГЧ + клостилбегитан). Таким образом, результаты диссертационной работы не обоснованы и не имеют научной новизны.

В пункте 5 - *Соблюдение в диссертации принципа достоверности* - Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения R и Excel (Microsoft Office 2016). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка и визуального анализа гистограмм распределения данных. Так как основной объем количественных данных не характеризовался нормальным распределением, то применяли непараметрические критерии. Числовые данные в работе представлены в формате: среднее/медиана [25%; 75% квартиль].

При сопоставлении двух независимых выборок по количественным признакам использовали двухсторонний критерий Манна-Уитни. Оценка результатов лечения проводилась с применением двухстороннего критерия Уилкоксона. В работе использовались следующие виды статистических графиков: гистограммы распределения величин; диаграммы типа «ящик с усами», где представлены медиана, интерквартильный размах, наибольшее/наименьшее значение выборки, которые располагались в пределах расстояния 1,5 значения интерквартильного размаха и выбросы.

Сопоставление двух независимых выборок у диссертанта состоит из сравнения двух групп с благополучным (4 пациента) и неблагоприятным исходом (15 пациентов) основного лечения, что в связи с малочисленностью не подлежит сравнению. Результаты диссертации не имеют научного анализа, а представляют собой описание серии случаев. Неверно составлен дизайн исследования, т.к. нет группы сравнения для доказательства эффекта мезенхимально-клеточной терапии. Диссертантом неправильно выстроена структура диссертации, полученные данные не подвергались глубокому

анализу и интерпретации. Объем статистического анализа данных недостаточный. Автором не представлены данные, доказывающие стимулирующее влияние аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток на появление сперматогенеза у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией после лечения, т.е. эффективность выбранной тактики лечения; не доказана безопасность применения МСК у исследуемых пациентов; не доказан регенеративный эффект мезенхимальных стволовых клеток на процесс сперматогенеза у пациентов с НОА.

Следовательно, в диссертационной работе принцип достоверности не соблюден.

Внимательно просмотрев повторно диссертацию Жанкиной Р.А. следует отметить, что указанные замечания эксперта устранены и внесены изменения в разделах: цель, задачи, выводы, статистическая обработка.

Обзор литературы (объем - 29 страниц) диссертантом представлен в ином формате: подробно приведены литературные сведения, касающиеся сути поставленной проблемы, выдержана последовательность их изложения. Резюмированы основные положения проблемы.

В главе «Материал и методы» достаточно полно представлена характеристика как основной группы (40 пациентов), получавших мезенхимальные стволовые клетки, так и аналогичной по количеству пациентов группы сравнения (40 пациентов), находившихся на гормональной терапии. Пересмотрена схема дизайна научного исследования, подробно описаны специальные методы обследования с иллюстрацией применяемых технологий. Показаны критерии безопасности применения аутологичных костномозговых клеток в лечении необструктивной азооспермии. В диссертации у всех пациентов с необструктивной азооспермией была взята костномозговая взвесь в динамике. Изучен фенотип и проведена изоляция мезенхимальных стволовых клеток у всех пациентов. В РК метод аутотрансплантации аутологичных МСК в лечении необструктивной азооспермии применен впервые, что подтверждено наличием авторского свидетельства.

В главе «Результаты собственных исследований» представлена оценка эффективности терапии через 6, 9, 12 месяцев, доказан фенотип именно мезенхимальных стволовых клеток.

Автором пересмотрены цель и задачи исследования, что соответствует пунктам научной новизны, а также положениям, выносимым на защиту.

Представлены данные, доказывающие стимулирующее влияние аутологичных костномозговых МСК на появление сперматогенеза у пациентов основной группы с вторичной необструктивной азооспермией (результаты спермограмм и гистологического исследования ткани яичек) по сравнению с пациентами, получавшими гормональную терапию (ХГЧ + клостилбегитом). В частности, приведены достоверно значимые различия показателей гормонального профиля и спермограммы у пациентов основной группы после успешной аутотрансплантации МСК в динамике (через 6, 9 и 12 месяцев наблюдения) при сравнении с группой пациентов,

получавших гормональную терапию. Появление сперматозоидов после аутотрансплантации МСК у пациентов со вторичной необструктивной азооспермией убедительно доказывает стимулирующее влияние аутологичных костномозговых МСК на появление сперматогенеза. В качестве примера представлен один из клинических случаев успешного микрохирургического лечения.

Внесены коррективы в формулировании задач и пересмотрены выводы, которые соответствуют цели данного исследования.

Диссертантом доказана хирургическая безопасность данного метода в связи с отсутствием осложнений на протяжении 6, 9 и 12 месяцев и более наблюдения после аутотрансплантации МСК костного мозга у больных со вторичной необструктивной азооспермией. Результаты спермограммы у основной группы на фоне аутотрансплантации МСК костного мозга свидетельствуют о регенеративном эффекте данного метода. Так по результатам спермограммы, проведенные через 12 месяцев в основной группе у 9 пациентов из 40 выявлены 1 млн/мл сперматозоидов

Статистический анализ полученных результатов производился с помощью пакета программ SPSS.

Таким образом, в диссертационной работе соблюден принцип внутреннего единства, так как результаты обоснованы и имеют научную новизну.

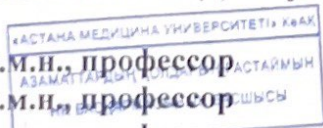
В диссертации исправлены грамматические и стилистические ошибки. Библиография пересмотрена и не содержит старых публикаций.

Проведена повторная апробация диссертации на расширенном заседании кафедры урологии и андрологии (протокол №2 от 28 июля 2023г.). Рецензентами к.м.н., PhD, ассоциированным профессором Сапарбаевым С.С., и PhD, ассоциированным профессором Асамидановым Е.М. рекомендовано представить к публичной защите.

Рекомендуем Диссертационную работу Жанкиной Рано Амирхановны на тему: «Возможности аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток в лечении мужского бесплодия», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина» на повторную защиту.

Члены комиссии Диссертационного совета:

1. **Д.М.Н., профессор**
2. **Д.М.Н., профессор**
3. **Д.М.Н., профессор**



Оспанов О.Б.
Кушугулова А. Р.
Байдурын С.А.

« 22 » 04 2024г.