

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заместителя генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+» Кузнецовой Ирины Всеволодовны на диссертацию Нугумановой Ольги Рашидовны на тему: «Совершенствование тактики лечения хронического эндометрита за счет коррекции локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Нугумановой Ольги Рашидовны посвящена теме, представляющей интерес и с точки зрения науки, и в практической деятельности врача акушера-гинеколога. Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на кажущуюся простоту дефиниции, остается заболеванием, вызывающим большое число споров и разногласий. Субклиническое воспаление эндометрия в клинической практике значимо не само по себе, а в связи с нарушением фертильности: среди женщин с гистологически подтвержденным диагнозом бесплодие встречается в 60%, неудачные попытки ЭКО – в 40-50% наблюдений. Современное определение ХЭ представляет его как клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Патопизиология воспаления допускает его сохранение при элиминации первичного возбудителя на фоне нарушений баланса провоспалительных и противовоспалительных компонентов, мешающего нормальному завершению воспалительной реакции. Именно эта воспалительная и иммунная аномалия становится причиной нарушений функций эндометрия и приводит к негативным клиническим исходам в виде

бесплодия и/или невынашивания беременности. Согласно современным представлениям, все микроорганизмы, обнаруживаемые во влагалищно-шеечной экосистеме, за исключением лактобактерий и бифидобактерий, могут инициировать развитие эндометрита. Инфекты являются источником постоянного антигенного раздражения, пусковым и поддерживающим механизмом воспалительной реакции на фоне несостоятельности факторов местной противoinфекционной защиты. Некоторым микроорганизмам присуще свойство вмешиваться в функции локального иммунитета. Безусловно, именно от иммунной системы зависит формирование ХЭ – постинфекционного воспалительного синдрома, гистохимически ассоциированного с образованием в макрофагах и нейтрофилах эндометрия особых белковых комплексов (инфламмасом) и сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, которые поддерживают воспалительный процесс после элиминации возбудителя. В настоящее время имеются разрозненные данные об экспрессии факторов врожденного иммунитета клетками эндометрия при его хроническом воспалении. Вместе с тем, эмпирически в комплексное лечение пациенток с ХЭ помимо антибактериальных и гормональных средств включают иммуномодуляторы. Показана эффективность применения экзогенного оксида азота, орошения полости матки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и введения аутологичных мононуклеарных клеток. В разработке находится метод внутриматочного введения мезенхимальных стволовых клеток и аутоплазменного лечения. Таким образом, тема диссертационной работы Нугумановой Ольги Рашидовны, посвященной оптимизации алгоритма лечения хронического эндометрита за счет модулирования локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета, актуальна и значима с теоретических и клинических позиций, поскольку нацелена на разрешение проблемы сниженной фертильности.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Точно сформулированная цель исследования, поставленные задачи с их решением позволили автору выполнить законченное научное исследование. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Нугумановой Ольги Рашидовны, базируется на современном научно-методическом подходе к планированию работы, достаточном объеме исследований, проведенных в соответствии с международными стандартами и принципами доказательной медицины, что определяет достоверность полученных результатов и значимость положений, заключений и выводов. В работе проведен комплексный анализ клинико-anamnestических данных 123 пациенток, вошедших в исследование, которые соответствовали критериям включения и исключения. Все пациентки прошли общеклиническое, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая специальные методы исследования: бактериологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования, молекулярно-биологический метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Проведено углубленное исследование экспрессии молекулярно-генетических маркеров. На основании полученных данных и их анализа разработан алгоритм тактики лечения пациенток с хроническим эндометритом.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений. Выявлено, что биоценоз влагалища у пациенток с ХЭ характеризуется большим разнообразием условно-патогенных микроорганизмов и не коррелирует с внутриматочной флорой, которая в 30%

отсутствует вовсе, а в 55% представлена семейством герпес-вирусов.

Научно обоснован тот факт, что для пациенток с ХЭ характерно нарушение структуры и функции эндометрия, проявляющееся дисбалансом в экспрессии факторов врожденного иммунитета, нарушением рецептивности ткани и снижением интенсивности процессов ангиогенеза. Установлено, что комплексная терапия с включением экзогенной цитокиноterapiи позволяет нормализовать клеточные процессы и ангиогенез в эндометрии. Показано, что комплексная оценка основных патогенетических механизмов развития ХЭ с учетом оценки клеточных, инфекционных, иммунологических и ангиогенных факторов позволяет разработать персонализированную модель медицинского сопровождения женщин для повышения эффективности терапии и восстановления репродуктивной функции.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Данные исследования Нугумановой Ольги Рашидовны следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. В результате проведенного диссертационного исследования расширены представления об этиологии и патогенезе ХЭ. Определены особенности микробиоты репродуктивного тракта у пациенток с ХЭ до и после цитокиноterapiи. Установлен дисбаланс в экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии у пациенток с ХЭ и обоснована необходимость его коррекции путем добавления к комплексному лечению экзогенной цитокиноterapiи. Кроме того, в диссертационной работе было изучено влияние цитокиноterapiи на нормализацию процессов ангиогенеза при ХЭ, что позволило повысить вероятность наступления беременности.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В работе использованы современные методы исследования, адекватные поставленным целям и задачам, и соответствующие этим задачам методы статистической обработки, что позволяет говорить об объективной оценке полученных результатов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное комплексное исследование позволило расширить теоретические знания о состоянии врожденного иммунитета и ангиогенеза в эндометрии пациенток с ХЭ. Дополнены представления о звеньях патогенеза ХЭ и уточнены возможности цитокинотерапии в его коррекции. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, в том числе с международным участием. Результаты диссертационного исследования можно оценить как легитимные. Предложенные рекомендации могут быть внедрены в клиническую практику акушеров-гинекологов.

Оценка содержания работы

Диссертация построена по традиционному принципу, представлена на 156 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 222 источника (74 отечественных и 148 зарубежных), иллюстрирована 33 таблицами, 30 рисунками.

Во введении представлена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. На основании анализа современных данных автор показывает сложность проблемы диагностики и терапии ХЭ, в то же время, подробно рассматривая все аспекты патогенеза, демонстрирует возможности терапевтического поиска. Глава читается легко, с большим интересом и хорошо раскрывает суть последующей работы автора.

Во второй главе представлен дизайн, описаны материалы и методы исследования. В работе проанализирован достаточный фактический материал. Примененные методы исследования современны и полностью соответствуют поставленным задачам. Методы статистического анализа результатов

исследования адекватны и позволяют уверенно судить о надежности представленных данных.

В третьей главе приводятся результаты собственных исследований, среди которых особое внимание уделяется углубленному анализу данных в сравнительном аспекте: биоценоза влагалища и полости матки, экспрессии генов факторов врожденного иммунитета (TLR4, TLR2, HNP1-3, HBD1-дефенсина и TNF) в клетках эндометрия, гистологического и иммуногистохимического исследования с оценкой маркеров ангиогенеза и хронического эндометрита.

В четвертой главе полученные результаты обсуждаются в сопоставлении с данными литературы, отражая наиболее важные моменты работы. Глава написана хорошим литературным языком и демонстрирует умение автора анализировать и обобщать результаты собственных исследований и других работ, посвященных изучаемой проблеме.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соответствуют поставленным цели и задачам.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и этапы диссертационного исследования. Автореферат изложен в научном, доступном для понимания стиле, а иллюстративный материал достаточен для получения полного представления о выполненной научной работе.

Заключение

Диссертационная работа О.Р. Нугумановой на тему: «Совершенствование тактики лечения хронического эндометрита за счет коррекции локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора

