

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Кукарской Ирины Ивановны на диссертационную работу Смирновой Дарьи Владимировны на тему «Клинико-лабораторное и морфологическое обоснование использования бактериального липополисахарида в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

**Актуальность исследования.** Диссертация Смирновой Д.В. посвящена одной из значимых научно-практических проблем системы здравоохранения – хроническому эндометриту, что обусловлено высокой распространенностью, сложностью патогенеза и недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с данной патологией эндометрия. Несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий в многочисленных исследованиях, некоторые вопросы по хроническому воспалению слизистой оболочки матки остаются малоизученными, нередко носят противоречивый характер, а тесная связь данной проблемы с нарушением репродуктивной функции, в частности с бесплодием и привычным невынашиванием беременности, вызывает ещё больший интерес у врачей-исследователей и клиницистов.

Известно, что при воспалительных заболеваниях органов малого таза имеет место ослабление иммунных реакций, т. е. иммунный дефицит, который способствует хронизации процесса, его рецидивированию с постепенным вовлечением различных органов и систем, в том числе нервной, сосудистой, эндокринной, и сопровождаются нарушением обмена веществ и эмоциональнопсихического состояния женщины. Изменения в иммунокомпетентных системах зависят от влияния микробов и их токсинов, продуктов тканевого распада, образующихся в очаге воспаления. Согласно современным представлениям, необходимо обследование вне беременности и качественная прегравидарная подготовка женщин, имеющих хронические воспалительные заболевания органов малого таза, в частности хронический эндометрит. Сочетание данной патологии эндометрия с нарушением репродуктивной функции (бесплодием и привычным невынашиванием беременности) требует использования более щадящих методов диагностики на этапе прегравидарной подготовки – малоинвазивных и неинвазивных. В литературе имеются данные, позволяющие расценивать отсутствие положительной динамики в иммунном статусе при устранении клинических симптомов воспаления при лечении хронического эндометрита, как неблагоприятный прогностический признак, что указывает на нестойкость лечебного эффекта, высокую вероятность повторного

обострения в ближайшее время. Исходя из этого можно сделать следующий вывод: современные подходы к лечению хронического воспаления слизистой оболочки матки требуют коррекции, потому что комбинация антибактериальной терапии с использованием противогрибковых препаратов системного действия и нестероидных противовоспалительных препаратов, не позволяет улучшить прогноз течения заболевания, и в конечном итоге не способствует значимому восстановлению фертильности женщин с нарушением репродуктивной функции.

Разработка новых критериев диагностики и методов терапии хронического эндометрита у женщин с бесплодием на основании расширения представлений о патогенезе данной патологии указывает на актуальность, целесообразность исследования и своевременность диссертационной работы Смирновой Д.В.

**Достоверность и обоснованность результатов.** Цель и задачи диссертационного исследования Смирновой Д. В. решены в полном объеме. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, их новизна и достоверность полностью подтверждена результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Результаты исследования основаны на достаточной по объему клинической группе (90 женщин с хроническим эндометритом при бесплодии маточного происхождения и 30 здоровых женщин с наличием в супружеской паре изолированного мужского фактора бесплодия).

При выполнении работы автором были использованы клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования, представившие возможность решить поставленные задачи на высоком методологическом уровне. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, что значительно улучшает восприятие результатов исследования.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна исследования определяется тем, что автором впервые выявлены особенности перекисного окисления липидов в менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, проявляющиеся активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты.

Проведение анализа результатов лабораторных методов исследования позволило установить, что хронический эндометрит у женщин с бесплодием ассоциируется с

повышенным содержанием в менструальной крови биомаркеров, характеризующих выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии - малонового диальдегида, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.

Диссертантом предложено диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием по определению содержания малонового диальдегида в менструальной крови.

Проведение оценки особенностей морфофункционального состояния эндометрия и биомаркеров менструальной крови позволило патогенетически обосновать и доказать эффективность включения бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием: на фоне лечения улучшается морфофункциональное состояние эндометрия, ослабляются процессы перекисного окисления липидов, нормализуется антиоксидантная защита, снижается содержание С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, малонового диальдегида, увеличивается суммарное содержание нитратов и нитритов в менструальной крови, значительно увеличивается частота наступления беременности.

**Практическая значимость результатов исследования.** Проведённое в ходе данного исследования углублённое изучение биомаркёров, характеризующих выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии расширило представление о патогенетических механизмах развития хронического эндометрита у женщин с бесплодием.

Диссертантом уточнены факторы риска развития данной патологии эндометрия.

Автором был разработан способ диагностики хронического воспаления в слизистой оболочке матки (решение о выдаче патента по заявке № 2022107705 от 01.03.2023г). Сущность способа заключается в определении содержания малонового диальдегида в менструальной крови на 2-й день менструального цикла. При уровне малонового диальдегида в менструальной крови - 4,5 нмоль/мл и более с высокой чувствительностью - 98% и специфичностью - 78,6% диагностируют хронический эндометрит. Способ апробирован в гинекологической клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Диссертантом предложен диагностический критерий хронического эндометрита у женщин с бесплодием маточного происхождения. Определён пороговый уровень С-реактивного белка в менструальной крови - 0,6 мг/л с высокой чувствительностью – 100% и специфичностью – 86,5%.

Проведённое комплексное клиничко-лабораторное и морфологическое исследование позволило дать научное обоснование возможности включения в стандартную схему

лечения бактериального липополисахарида для повышения эффективности терапии хронического воспаления эндометрия.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа имеет традиционный тип построения, изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 10 рисунками. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается.

Проведённый обзор 353 источников литературы способствовал обоснованию цели и задач исследования, цель которого - улучшить исходы лечения женщин с хроническим эндометритом и бесплодием. 4 задачи соответствуют выбранной цели исследования. Убедительно изложена научная новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). В данной главе представлен глубокий анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых актуальной проблеме хронического эндометрита при бесплодии маточного происхождения. Автором проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения данной патологии.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин, клиническим, лабораторным, инструментальным и морфологическим методам исследования. Данная глава в полной мере даёт представления о методологии проведённого исследования.

В главе 3 автор представляет подробную клиническую характеристику исследуемых групп женщин. В данной главе в полной мере отражены клинико-anamnestические данные, особенности соматического и репродуктивного здоровья. На основании расчёта шансов диссертантом установлен ряд наиболее значимых медико-социальных факторов риска хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием маточного происхождения.

В главе 4 описаны особенности морфофункционального состояния эндометрия и биомаркёров менструальной крови, характеризующих перекисное окисление липидов, воспаление, гипоксию на местном уровне, у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии маточного происхождения. Проведенный статистический анализ позволил разработать дополнительные диагностические критерии хронического эндометрита у женщин с бесплодием.

В главе 5 приведены данные о влиянии различных способов лечения хронического эндометрита (при стандартной схеме лечения хронического воспаления слизистой оболочки матки и при включении бактериального липополисахарида в схему лечения

хронического эндометрита у женщин с бесплодием) на клиническое течение заболевания, морфофункциональное состояние эндометрия, биомаркеры менструальной крови, характеризующие выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии, а также на восстановление фертильной функции.

В главе 6 обобщаются наиболее важные результаты работы, приводится их сопоставление с литературными данными и даётся научная трактовка полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации логично обоснованы, исходя из поставленной цели и задач исследования, полностью соответствуют полученным данным.

Результаты диссертационной работы отражены в 16 научных публикациях, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в рекомендуемый ВАК Минобрнауки России перечень научных изданий.

Автореферат Смирновой Д. В. составлен в классической форме, текст написан хорошим литературным языком, полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки России к данному виду печатных работ.

По существу, к тексту и иллюстративному материалу диссертации нет замечаний. Общая оценка диссертационной работы положительная.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Смирновой Дарьи Владимировны на тему «Клинико-лабораторное и морфологическое обоснование использования бактериального липополисахарида в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, выполненная под руководством д.м.н., доцента Герасимова А. М. и д.м.н. Кулида Л. В., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по исследованию морфофункционального состояния эндометрия и биомаркёров менструальной крови, характеризующих перекисное окисление, воспалительную реакцию и гипоксию, лежащих в основе разработки дополнительных диагностических критериев хронического воспаления слизистой оболочки матки при бесплодии маточного происхождения и метода лечения, основанного на этиопатогенетических механизмах хронического эндометрита, для оптимизации результатов восстановления фертильной функции у данной категории пациенток.

Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления

Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Смирнова Дарья Владимировна, достойна присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института материнства и детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (3.1.4. Акушерство и гинекология)

 Кукарская Ирина Ивановна

**Подпись д.м.н., профессора Кукарской И. И. заверяю:**

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук



Платицына Светлана Владимировна

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54  
Телефон: 8 (3452) 20 21 97  
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

«21» августа 2023 г.