

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктора медицинских наук, профессора

Гречканева Геннадия Олеговича

о научно-практической значимости диссертации

Буянкиной Анастасии Евгеньевны

на тему «Прегравидарная подготовка женщин с поздним самопроизвольным выкидышем с применением природных физических факторов (клинико-экспериментальное исследование)»,

представленной на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности - 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Самопроизвольные потери беременности представляют собой значимую проблему для акушерско-гинекологического сообщества, поскольку сохраняют стабильную частоту среди репродуктивных исходов у женщин фертильного возраста, и, тем самым, определяют неблагоприятный вектор развития демографической ситуации в стране. Несмотря на возможности современных диагностических методик, контраверсионным по сегодняшний день остается вопрос этиологии и патогенеза самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 22 недель гестации. Наибольшие сложности в практическом здравоохранении возникают при верификации этиологического фактора поздних выкидышей, поскольку весомое число прерываний беременности в первом триместре обусловлено реализацией принципа «все или ничего» в результате хромосомных aberrаций, тогда как в более поздних сроках самопроизвольная потеря беременности, как правило, обусловлена совокупным неблагоприятным влиянием соматической и гинекологической отягощенности организма матери, включая преимущественно инфекционно-воспалительные факторы. Отсутствие четко диагностированного этиологического агента при многообразии предикторов позднего самопроизвольного прерывания беременности создает большие сложности для корректной терапии и профилактики данной категории пациенток, что обуславливает риск повторных неблагоприятных исходов и формирование как психо-эмоциональных триггеров для пациентки, так и локальных иммунологических нарушений с развитием эндометриопатии, фиброза эндометриальной ткани с нарушением рецептивности к стероидным гормонам.

Отечественными и зарубежными учеными на сегодняшний день накоплен богатый опыт применения преформированных и природных физических факторов в лечении и реабилитации пациентов в гинекологической практике. Высокая эффективность их применения обусловлена, в первую очередь, многокомпонентностью их терапевтических эффектов, малоинвазивностью, а также возможностью избежать полипрагмазии. Учитывая региональные природно-климатические особенности Алтайского края, разработка и внедрение в практику комплексных программ прегравидарной подготовки пациенток с самопроизвольными потерями беременности с применением природных физических факторов являются перспективным направлением научного исследования.

В связи с этим, тема диссертационной работы Буянкиной Анастасии Евгеньевны на тему «Прегравидарная подготовка женщин с поздним самопроизвольным выкидышем с применением природных физических факторов (клинико-экспериментальное исследование)» актуальна, имеет не только медицинское, но и социальное значение.

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

Диссертационная работа Буянкиной А.Е. включает клинический и экспериментальный этапы, логически укладываемые в рамки поставленной цели. Автором емко и корректно сформулировала цель исследования, соответствующая актуальному состоянию изучаемой проблемы - улучшить репродуктивный прогноз у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе путем коррекции эндометриальной дисфункции природными физическими факторами на прегравидарном этапе. В рамках поставленной цели автор формулирует 5 задач, которые позволяют полноценно раскрыть содержание научной работы.

Положения, выносимые на защиту, четко отражают ключевые моменты научного труда и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Автором доказано, что у всех пациенток после позднего самопроизвольного выкидыша выявляются воспалительные изменения в хорионе/последе и эндометрии, независимо от анамнестических факторов риска, к которым относятся: операции на органах малого таза, искусственные аборты, хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, органов малого таза, мочевыделительной системы, патология шейки матки и курение. Математическая формула позволяет предсказать его реализацию с диагностической точностью 75,7%. Природные физические факторы в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита обладают максимально выраженной противовоспалительной эффективностью при их сочетанном применении, уменьшая плотность воспалительного инфильтрата на 88,7%, и модулирующим влиянием на стероидогенез самок крыс, в венозной крови которых повышается уровень прогестерона. При

монотерапии термальной водой с низким содержанием радона ($5,0 - 9,5$ нКи/дм³) в крови экспериментальных животных происходит повышение уровня прогестерона при одновременном снижении эстрадиола. Комплексная прегравидарная подготовка с включением в нее природных физических факторов города-курорта Белокурихи позволяет пациенткам с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе на фоне хронического эндометрита восстановить иммуногистохимический потенциал эндометрия и улучшить репродуктивный прогноз.

Научная новизна и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование Буянкиной А.Е. построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач, и, бесспорно, содержит научную новизну.

Автором определены клиничко-анамнестические факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша и установлены различия этих факторов среди пациенток со спорадическим и привычным выкидышем. Исходя их полученных результатов, автором сформулирована прогностическая математическая формула реализации позднего самопроизвольного выкидыша.

Впервые разработана и запатентована экспериментальная модель хронического эндометрита на самках лабораторных крыс линии Wistar, основанная на повреждении эндометрия штаммом кишечной палочки в концентрации 10^5 КОЕ/мл.

Новаторский характер научной работы подкреплен экспериментальным этапом, в результате которого доказан противовоспалительный эффект природных физических факторов: слабоминерализованной щелочной сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона и природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи, в отношении гистологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии и его морфофункционального состояния. Доказано модулирующее влияние указанных природных факторов на стероидогенез самок крыс. В последующем, на клиническом этапе работы терапевтическая эффективность данных методик апробирована у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе в санаторных условиях города-курорта Федерального значения Алтайского края – Белокуриха, располагающего природными источниками термальных вод с низким содержанием радона.

Достоверность полученных результатов, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном объеме научного материала и количестве наблюдений, а также на использовании современных методов статистического анализа. Представленные к защите данные являются подлинными, оригинальными и получены лично автором, в

чем можно убедиться при изучении диссертации.

Положения, выносимые на защиту, основаны на полученных автором в ходе исследования результатах, сформулированные выводы вытекают из содержания работы и являются ее логичным завершением, полностью соответствуя поставленным задачам. Практические рекомендации имеют несомненную значимость для клинической работы в аспекте изучаемой проблемы.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики

Полученные Буянкиной Анастасией Евгеньевной результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для медицинской науки и практики. В частности, автором уточнены факторы риска и механизмы самопроизвольного позднего выкидыша среди женщин-жительниц Алтайского края за счет углубленного изучения особенностей их социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья.

Диссертантом разработана доступная для практического применения экспериментальная модель хронического эндометрита на основе штамма кишечной палочки, которая позволяет другим ученым в перспективе изучать механизмы лечебного воздействия различных факторов на скомпрометированный эндометрий.

В исследовании доказана эффективность применения термальных вод с низким содержанием радона, пелоидотерапии и сочетанного применения природных физических факторов для восстановления морфофункционального потенциала эндометрия в условиях экспериментального хронического эндометрита, что может быть использовано при комплексной прегравидарной подготовке пациенток с нарушением репродуктивной функции при эндометриопатии.

Доказано модулирующее влияние бальнеотерапии на стероидогенез самок крыс линии Wistar, что позволяет в дальнейшем оптимизировать тактику ведения пациенток, имеющих сочетанную патологию органов малого таза воспалительного и гормонально-зависимого генеза.

Для клинической работы весомое значение имеет проведенная апробация комплекса прегравидарной подготовки среди женщин с хроническим эндометритом и поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе с включением в нее природных физических факторов места проживания - города-курорта Белокурихи Алтайского края.

Результаты диссертационного исследования Буянкиной Анастасии Евгеньевны внедрены в схему прегравидарной подготовки infertильных пациенток на курортном этапе ООО Санаторий «Алтайский замок» г. Белокуриха. Они также озвучиваются в лекционном материале на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ при обучении ординаторов и врачей акушеров-гинекологов в цикле ДПО/НМО.

Акушерско-гинекологические медицинские учреждения и профильные медицинские вузы могут использовать полученные Буянкиной Анастасией Евгеньевной результаты, как в практической, так и образовательной деятельности.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Буянкиной А.Е. написана на 130 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, две главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений, библиографию и приложения. Для визуализации материала в диссертации имеются 17 рисунков и 16 таблиц. Список литературы состоит из 167 научных трудов: 122 – российских и 45 – зарубежных исследователей.

Материал диссертации изложен литературным языком, в традиционном стиле, с использованием общепринятой терминологии.

В разделе «Введение» автор в доступной форме обосновывает актуальность проблемы и степень ее разработанности, четко формулирует цель и задачи исследования, обозначает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

В главе «Обзор литературы» представлены актуальные научно обоснованные данные об этиологии, патогенезе позднего самопроизвольного выкидыша, обозначена ключевая роль инфекционного-воспалительного фактора, в том числе хронического эндометрита в их генезе, описаны современные возможности коррекции эндометриопатии, в том числе в программах прегравидарной подготовки, отмечены их плюсы и минусы. Рассмотрены терапевтические возможности ряда природных физических факторов, в том числе Алтайского края, в отношении различных вариантов общесоматических и гинекологических заболеваний. Подробно представлена информация о научно доказанной уникальности сульфидно-иловых лечебных грязей озера Мормышанское Романовского района Алтайского края и особенностях термальных радоновых вод Белокурихинского месторождения со слабой радиоактивностью (5,0-9,2 нКи/дм³).

Вторая глава «Материал и методы» последовательно описывает этапы исследования и дает характеристику методологических подходов, использованных для достижения поставленной цели. Представлена общая клиническая характеристика пациенток исследуемых групп, лабораторных животных, представлено детальное описание клинических, функциональных, лабораторных методов исследования и применяемых методов статистической обработки.

Третья глава демонстрирует результаты собственных исследований, где автором проведено ретроспективное поперечное (одномоментное) контролируемое исследование 140 женщин репродуктивного возраста,

имевших поздние самопроизвольные выкидыши и благоприятные исходы беременности. На достаточном клиническом материале диссертант выявил факторы риска поздних самопроизвольных выкидышей, проведены клиничко-анамнестические сопоставления женщин со спонтанным и привычным выкидышем, что и позволило разработать математическую модель прогнозирования его реализации (чувствительность - 82,9%, специфичность - 68,6%, диагностическая точность - 75,7%).

В четвертой главе подробно описаны результаты клиничко-экспериментальной оценки терапевтических возможностей термальной воды Белокурихинского месторождения из скважины №4Э и пелоидов озера Мормышанское Романовского района. С использованием ретроградного введения в полость маточного рога лабораторных крыс линии Wistar штамма *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл, разработана экспериментальная модель хронического эндометрита для проведения исследований возможностей вышеперечисленных природных факторов в условиях хронического воспалительного процесса в эндометриальной ткани. Установлено, что изучаемые факторы оказывают значимое противовоспалительное действие в отношении гистологических маркеров хронического воспаления, значимо снижая плотность воспалительного инфильтрата в эндометрии лабораторных животных, более выраженное при комплексном применении радоно-, пелоидо- и фитотерапии – на 88,7%.

В эксперименте автором также установлено, что изучаемые факторы оказывают достоверное модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс: при сочетанном применении бальнеотерапии и при грязелечении в виде монотерапии в венозной крови крыс отмечается повышение уровня прогестерона в 3,8 и 3,9 раза соответственно. Наиболее научно интересными представляются результаты гормонального профиля в крови лабораторных животных при лечении термальными водами с низким содержанием радона, выражающиеся в виде повышения уровня прогестерона в 4,7 раз при одновременном снижении эстрогенов (эстрадиола) - в 1,4 раза.

Особое практическое значение имеет проведенная апробация природных физических факторов на пациентках, имеющих в анамнезе поздние самопроизвольные выкидыши, в условиях санатория «Алтайский замок» города-курорта Белокуриха в рамках прегравидарной подготовки. Путем проведения ИГХ-исследования эндометрия до и после курса прегравидарной подготовки, диссертантом было продемонстрировано восстановление морфофункционального потенциала эндометрия, что клинически реализовалось в ожидаемое зачатие с позитивным репродуктивным исходом (83,3%).

В главе «Обсуждение результатов» обобщенно и доступно изложены основные результаты проведенной диссертационной работы в сопоставлении с данными других ученых в рамках изучаемой проблемы.

В главе «Заключение» кратко отражены полученные результаты исследования, из которых логически вытекают выводы и практические рекомендации на основании данных экспериментальной и клинической части

работы. Они аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Результаты диссертационной работы были широко представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях акушерско-гинекологической направленности.

Автореферат в полном объеме соответствует основным данным, представленным в диссертации, и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет. Однако в порядке дискуссии возникли вопросы:

1. Каков предполагаемый механизм выявленного Вами модулирующего влияния терапии термальными водами с низким содержанием радона на стероидогенез самок лабораторных крыс?

2. Чем обусловлена более выраженная противовоспалительная эффективность пелоидотерапии в отношении гистологических маркеров хронического эндометрита в эксперименте в сравнении с радонотерапией?

Диссертация соответствует шифру 3.1.4. паспорта специальности «Акушерство и гинекология», в частности, пунктам - 1,4,5.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 9 работах, из которых 7 статей опубликованы в научных журналах и изданиях, включенных в перечень списка ВАК РФ, и в одном патенте РФ на изобретение.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Буянкиной Анастасии Евгеньевны на тему «Прегравидарная подготовка женщин с поздним самопроизвольным выкидышем с применением природных физических факторов (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной для практического здравоохранения задачи - улучшения репродуктивного прогноза у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе путем коррекции эндометриальной дисфункции природными физическими факторами на прегравидарном этапе.

По актуальности, новизне исследования и научной значимости полученных результатов диссертационная работа Буянкиной Анастасии Евгеньевны соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения

учёных степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования "Приволжский
исследовательский медицинский
университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

Гречканев Геннадий Олегович

« 28 » февраль 2025 г.

Подпись Г.О. Гречканева заверяю:



Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
к.б.н., доцент

Сорокина Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1
тел. +7(831) 422 – 20-00
e-mail: rector@pimunn.net
сайт организации: <https://pimunn.ru/>