

Импонирует раздел – перспективы дальнейшей разработки темы, который, к сожалению, присутствует не во всех диссертационных исследованиях, и позволяет оценить потенциал диссертанта. Всего 231 страница текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 412 источников научной литературы, в том числе 120 отечественных и 292 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы посвящен проблеме туберкулеза половых органов у женщин и решению их репродуктивных проблем после его излечения. Во 1-й части литературного обзора приводятся современные представления о патогенезе, подходах к диагностике, тактике ведения больных с туберкулезом женских половых органов. В следующей части литературного обзора автор дает характеристику репродуктивной функции при туберкулезной инфекции женских половых органов, выделяя три основных группы репродуктивных нарушений, обусловленных трубно-перитонеальным фактором, связанных с нарушением функции яичников и с повреждением эндометрия.

В третьей части литературного обзора рассматриваются возможности экспериментального моделирования туберкулезной инфекции женских половых органов. Приводятся существующие экспериментальные модели туберкулеза гениталий, преимущественно на кроликах, обозначаются их достоинства и ограничения, и подчеркивается, что требуется разработка адекватной экспериментальной модели генитального туберкулеза для поиска и обоснования рациональных современных профилактических мероприятий, выбора достоверных способов диагностики и оптимальных методов лечения.

В заключительной части обзора литературных источников диссертант обозначает роль мезенхимальных стромальных клеток в улучшении репаративных процессов в органах и тканях, раскрывает сферы их применения в клинической медицине. Приводятся данные о том, что физиологическая регенерация тканей взрослого организма и их репарация в случае повреждения осуществляются при непосредственном участии низкодифференцированных клеток-предшественников или стволовых клеток. При этом, мезенхимальные стромальные клетки считаются перспективным инструментом в клеточной и тканевой инженерии. Развивающимся направлением клеточной медицины является использование уникальных свойств прогениторных клеток, обладающих высокой биологической активностью и потенциалом дифференцировки. Приводятся виды стволовых клеток и описываются их свойства.

Приводятся сведения об использовании стволовых клеток при синдроме Ашермана в эксперименте. И подчеркивается необходимость апробации их дальнейшего исследования и применения в эксперименте.

Необходимость восстановления фертильности после перенесенного генитального туберкулеза требует продолжения экспериментальных исследований по разработке адекватной экспериментальной модели генитального туберкулеза для обоснования рациональных современных профилактических мероприятий и оптимальных методов лечения. Уникальные репарационные свойства мезенхимальных стромальных клеток при использовании их в терапии различных заболеваний диктуют необходимость оценить возможность их применения в комплексной терапии туберкулеза женских половых органов в эксперименте на модельных животных. Это определяет актуальность, практическую значимость и научную новизну проведенного Гусейновой Ф.М. исследования, включающего детальное исследование репродуктивных нарушений после перенесенного генитального туберкулеза, разработки в эксперименте способа восстановления фертильности после его излечения.

Цель исследования, сформулированная автором как снижение рисков нарушения фертильности у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и разработка способа восстановительной терапии при рубцово-спаечном процессе маточных труб с использованием мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, полностью отражает идею исследования.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели. В начале, автор оценивает информативность клинико-anamnestических, клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных методов обследования, характеризующих последствия туберкулезной инфекции половых органов у женщин. Затем, автор выделяет параметры, определяющие овариальный резерв у женщин, эффективно завершивших курс специфической полихимиотерапии по поводу туберкулеза половых органов. Следующая задача заключается в разработке математической модели вероятности развития туберкулезной инфекции половых органов у женщин из группы риска на основе параметров, характеризующих состояние органов репродуктивной системы у женщин, перенесших генитальный туберкулез. Четвертая задача состоит в изучении влияния мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в сочетании с противотуберкулезными препаратами на течение экспериментальной туберкулезной инфекции половых органов и на структурно-функциональную характеристику маточных труб у модельных животных. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (48 таблиц, 42 рисунка), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлена характеристика клинического и экспериментального материала, описание методов исследования. Дизайн клинической части диссертационной работы заключался в сравнении двух групп пациенток, основной, включавшей 131 пациентку с подтвержденным диагнозом генитальный туберкулез, завершивших курс лечения по поводу туберкулеза, и группы сравнения из 129 пациенток, с подозрением на генитальный туберкулез, у которых в последующем диагноз не подтвердился. Имеются критерии включения-исключения для каждой группы. Приведены значения бактериологического и молекулярно-генетического подтверждения диагноза генитальный туберкулез, частота которого оказалась не высокой и соответствующей имеющимся литературным данным по проблеме. Диссертант подробно описывает методы клинического, лабораторного, иммунологического, рентгенологического, гистологического, иммуногистохимического исследования. В главе подробно описаны методики проведения статистической обработки данных.

Экспериментальный раздел исследования проведен на 39 кроликах-самках, включал 2 серии экспериментов, присутствуют схемы дизайна моделирования изолированного туберкулеза женских половых органов, и оценки эффективности мезенхимальных стромальных клеток в составе комплексной специфической химиотерапии. Подробно описан процесс воспроизведения генитального туберкулеза и его последующего комплексного лечения с оценкой эффективности проведенной терапии. Соблюдены необходимые этические требования по работе с лабораторными животными.

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований автора. В 3-й главе диссертации приводятся результаты клинической части исследования. Интересен факт отсутствия поражения яичников во всех случаях подтвержденного генитального туберкулеза у пациенток, который проявлялся поражением маточных труб и реже эндометрия. Диссертантом обозначены последствия генитального туберкулеза после завершенного полноценного курса полихимиотерапии, к которым относятся нормогонадотропная недостаточность яичников, хронический эндометрит с высокой цитотоксической активностью натуральных киллерных клеток, спаечная болезнь органов малого таза и полости матки. Доказана информативность и адекватность эндоскопических методов исследования с интраоперационной оценкой проходимости маточных труб для интегральной оценки состояния органов репродуктивной системы у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов. Выявлено снижение овариального резерва у женщин, завершивших курс лечения по поводу генитального туберкулеза, которое доказывается достоверным

снижением уровня антимюллеровского гормона в периферической крови. Результатом сравнения двух исследовательских групп является создание на основе логистической регрессии математической модели прогноза риска развития туберкулеза половых органов у женщин из группы риска на основе комплексной оценки клинического, лучевого и иммунологического обследования.

Диссертантом создана изолированная модель туберкулеза женских половых органов, позволяющая изучать процесс развития специфического воспаления гениталий и разрабатывать новые методы терапии, получен патент на изобретение. Обоснован и апробирован в эксперименте способ лечения туберкулеза женских гениталий с использованием в комплексе с противотуберкулезными препаратами мезенхиальных стромальных клеток костного мозга, позволяющий предотвращать фиброзирование и деформацию ампулярного отдела маточных труб.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении подводятся общие итоги результатов исследования, сопоставление полученных знаний с литературными, определяются перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Представительные выборки на каждом этапе исследования, в исследование включено 260 пациенток с генитальным туберкулезом, использовано 39 лабораторных животных, корректный статистический анализ результатов позволили получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике, подтверждены практикой внедрения.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые на основе системного анализа определена структура и особенности нарушения репродуктивной функции у женщин, эффективно завершивших курс специфической полихимиотерапии по поводу туберкулеза половых органов, проведена интегральная оценка показателей овариального резерва, выделены морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические показатели, характеризующие состояние эндометрия, представлена характеристика видового состава ассоциации микроорганизмов в полости матки и цервикагинальном отделяемом.

Впервые разработаны методические подходы к моделированию туберкулезной инфекции женских половых органов в эксперименте на кроликах (патент на изобретение №2600926). Впервые в условиях разработанной модели изолированного туберкулеза женских половых органов у кроликов определена терапевтическая эффективность мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, обеспечивающая в сочетании с комплексной специфической полихимиотерапией возможность репаративного ремоделирования поврежденных тканей.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Гусейновой Ф.М. результатов очевидна и заключается в определении структурно-функциональных особенностей, формирующих нарушения репродуктивной функции у женщин, эффективно пролеченных по поводу генитального туберкулеза, к которым отнесены нормогонадотропная недостаточность яичников, спаечная болезнь органов малого таза и необратимый рубцово-спаечный процесс маточных труб, приводящий к их окклюзии, снижение овариального резерва, риск нарушения имплантационной способности эндометрия в результате хронического эндометрита, спаечной болезни полости матки, нарушения рецептивности эндометрия.

Созданная диссертантом математическая модель позволяет с высокой достоверностью (общая точность прогноза 81,5%) прогнозировать развитие туберкулеза половых органов у женщин на основе совокупности показателей нарушения менструального цикла, результатов гистеросальпингографии и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Данная модель прогноза целесообразна при определении показаний для углубленного обследования женщин из группы риска.

В ходе работы над диссертацией предложен и обоснован комплекс обследований женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, для оценки состояния и резервных возможностей репродуктивной системы. Определены анатомические, гормональные и молекулярно-биологические особенности нарушения репродуктивной функции у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза

патент на изобретение RUS «Способ моделирования туберкулеза женских половых органов» (№ 2600926/27.10.2016)

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, представлены на XVIII и XIX Международных медико-биологических конференциях молодых исследователей (Санкт-Петербург, 2015; 2016); на XI Международной конференции "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии" (Судак, 2015); на IV, V, VI, VII конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017, 2018); на VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, 2018); на 18 Международном Конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, 2018); на конференции молодых репродуктологов «Искусство ART» (Санкт-Петербург, 2018).

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом диссертация Гусейновой Фаины Махмудовны оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы:

1. С чем связан выбор перхлорона (тиоурендоиминометилпиридиния перхлорат) в составе химиотерапии у лабораторных животных? 2. В ранее созданной Е.Н. Колачевской классификации туберкулеза гениталий у женщин выделялся сальпингоофорит, как основная форма поражения. Как Вы объясняете отсутствие поражения яичников при туберкулезе гениталий у включенных в Ваше исследование женщин при преимущественном поражении маточных труб?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Гусейновой Фаины Махмудовны на тему: «Нарушения репродуктивной функции у женщин, перенесших туберкулез половых органов (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной научной задачи по снижению рисков нарушения фертильности у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и

разработке способа восстановительной терапии при рубцово-спаечном процессе маточных труб с использованием мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, что имеет существенное значение для фтизиатрии и акушерства и гинекологии.

Работа Гусейновой Фаины Махмудовны по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия; 14.03.03 – патологическая физиология), профессор

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМУ, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

телефон: 8-3812-95-68-24

адрес электронной почты: amordik@mail.ru

Анна Владимировна

Мордык

Подпись А.В. Мордык верна

22.11.2019г

