

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор



Н.И. Крихели

«10» ноября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Вахромеева Алексея Павловича на тему: «Клинические и
биохимические особенности преждевременного разрыва плодных
оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани при недоношенной беременности»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01. - акушерство и гинекология**

Актуальность выполненной работы

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, характеризующуюся нарушением её становления в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически изменённого фибриллогенеза внеклеточного матрикса. Полиорганность, полисистемность поражения, реализация нДСТ преимущественно по женской линии, генерализация манифестации в пубертате и молодом возрасте, высокая распространённость указанного синдрома в популяции обуславливают особую актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в акушерстве. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны как с нарушением синтеза коллагенов, так и с аномалиями его биодegradации, а также с дефицитом различных кофакторов ферментов, участвующих в образовании ковалентных связей для стабилизации коллагеновых структур. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что нДСТ отрицательно влияет на течение беременности, а именно: осложняет её

прерыванием на различных сроках, формирует плацентарную недостаточность, приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода, к задержке его роста, к преждевременному излитию околоплодных вод, к несостоятельности рубца на матке. В настоящее время в литературе отсутствуют чёткая диагностика нДСТ у беременных, а также прогностические критерии дородового излития околоплодных вод и перинатальной патологии у новорожденных. Недооценка значимости проявлений нДСТ при беременности приводит к неполноценности профилактических мероприятий по предотвращению акушерской и перинатальной патологии.

Выше изложенное послужило основанием к проведению данного диссертационного исследования, целью которого явилось установление новых звеньев патогенеза при недоношенной беременности у женщин с нДСТ на основании изучения процессов ремоделирования коллагена в различных биологических субстратах, состояния антиоксидантной системы и разработка дополнительных критериев диагностики нДСТ, прогноза осложнений беременности, перинатальной патологии.

Для решения поставленной цели диссертантом были поставлены четыре конкретные задачи, решённые в ходе проведения собственных исследований с использованием высокоинформативных методов.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором получены данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Впервые установлено, что у женщин с нДСТ в сроках преждевременных родов нарушен процесс ремоделирования коллагена, проявляющийся в периферической венозной крови повышением белка N-терминального пропептида проколлагена III типа (РIINP), снижением уровня магния, развитием окислительного стресса с повышенной антиоксидантной активностью в отличие от пациенток без нДСТ. Выявлено, что у женщин с нДСТ и преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) по сравнению с женщинами с нДСТ и отсутствием излития снижен уровень РIINP в сыворотке крови.

У женщин с нДСТ и ПИОВ в отличие от пациенток без нДСТ с ПИОВ повышены показатели индуцированной хемилюминесценции, увеличено содержание гидроксипролина, уменьшен РШНР в сыворотке крови.

Впервые исследован гомогенат ткани плодных оболочек пациенток с нДСТ при недоношенной беременности. Показано, что у всех женщин с нДСТ имело место повышение содержания гидроксипролина, снижение декорина и магния по сравнению с женщинами без нДСТ, с максимальным проявлением при ПИОВ. Для пациенток с нДСТ и ПИОВ по сравнению с женщинами с нДСТ и отсутствием данного осложнения характерно снижение уровня декорина и магния.

У женщин с нДСТ и ПИОВ в отличие от пациенток без нДСТ с ПИОВ увеличено содержание гидроксипролина, уменьшено содержание РШНР, декорина, магния в гомогенате ткани плодных оболочек, увеличен индекс экспрессии ММП-9 в амниоцитах и цитотрофобласте внеплацентарных оболочек.

Впервые выявлены морфологические критерии нДСТ на основании изучения ультраструктуры внеплацентарных оболочек последов при недоношенной беременности и обнаружена взаимосвязь таковых с повышенной экспрессией ММП-9 в амниоцитах и клетках цитотрофобласта.

Установлено, что дополнительным диагностическим критерием дисплазии соединительной ткани у беременных женщин в сроке гестации 22-36 недель может быть значение РШНР в сыворотке крови.

Впервые дана схема патогенеза преждевременного излития околоплодных вод у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в 22-36 недель беременности, основанная на данных нарушения фибриллогенеза системного и локального уровней по показателям синтеза коллагена, белков, аминокислот, макро- и микроэлементов.

Полученные результаты дополнили и расширили существующие теоретические представления о процессах ремоделирования коллагена у

женщин при сочетании нДСТ с разрывом плодных оболочек в сроках преждевременных родов.

Избранные методологические подходы отвечают цели и задачам диссертационной работы. Использованные методики современные, исследование проведено на достаточном материале. Для выполнения поставленных задач автором были обследованы 183 беременные женщины в сроках гестации 22-36 недель. Обследование было комплексным и включало клинические, биохимические (определение концентрации магния и кальция в сыворотке крови и суспензии эритроцитов; концентрации N-терминального пропептида проколлагена III типа, гидроксипролина, декорина в сыворотке крови и гомогенате ткани плодных оболочек), морфологические методы. Статистический анализ проводился с использованием компьютерных программ, что позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации обоснованными, достоверно установленными фактами.

Диссертация построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации.

Значение полученных результатов для практики

В клиническую практику предложен новый способ диагностики нДСТ у женщин при недоношенной беременности в сроках 22-36 недель по данным содержания PIIINP (патент на изобретение №2639820 от 22 декабря 2017 года «Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин»).

Предложены дополнительные критерии прогнозирования ПИОВ у беременных с нДСТ на основании определения содержания магния в суспензии эритроцитов; поражений ЦНС у недоношенных новорожденных по показателям PIIINP у женщин с нДСТ.

Материалы диссертации прошли широкую апробацию.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий,

рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций, из них – один патент на изобретение.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе женских консультаций и акушерских стационаров.

Ознакомление с диссертацией, авторефератом и опубликованными работами создаёт впечатление о диссертанте как о конструктивно мыслящем научном работнике, способном самостоятельно решать поставленные задачи и интерпретировать достижения науки в избранном направлении.

Принципиальных замечаний к работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Вахромеева Алексея Павловича на тему: «Клинические и биохимические особенности преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Парейшвили Виолетты Васильевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые решения научно-практической задачи: установление звеньев патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности у женщин с нДСТ на основании изучения процессов ремоделирования коллагена в различных биологических субстратах, состояния антиоксидантной системы; разработка критериев диагностики нДСТ у беременных в сроках преждевременных родов, выявление новых лабораторных показателей для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод и перинатальной патологии у женщин с нДСТ, что имеет существенное значение для акушерско-гинекологической службы и соответствует требованиям пункта 9 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого

постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор Вахромеев Алексей Павлович достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 10 от «31» октября 2019г.

Профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии факультета
дополнительного профессионального
образования ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Кузьмин Владимир Николаевич
«31» 10 2019г.

Адрес: 127473, г. Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: 8(495)609-67-00
E-mail: vnkuzmin@rambler.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Кузьмина В.Н. заверяю
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



Васюк Юрий Александрович
«31» 10 2019г.