



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе

Инздрава России
д.м.н., профессор
А.Н. Редько
2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Томай Людмилы Руслановны на тему «Значение модификации протеинового профиля сыворотки крови и перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза и диагностике его стадий», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.028.01, созданный при Федеральном государственном бюджетном учреждении "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «акушерство и гинекология»

Актуальность темы исследования

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которое приносит значительный ущерб здоровью женщины. Эта патология выявляется у 30% женщин репродуктивного возраста (Линде В.А., 2012; Адамян Л.В., 2013). НГЭ

склонен к прогрессированию и рецивированию, формированию хронического болевого синдрома, возникновению бесплодия и психоэмоциональных нарушений со снижением качества жизни пациенток (Адамян Л.В., 2014; Tanmahasamut P. et al., 2014).

«Золотым стандартом» диагностики НГЭ общепризнанна лапароскопия, позволяющая в практически во всех случаях верифицировать данную патологию. При этом отсутствие высокоспецифичных и высокочувствительных неинвазивных диагностических маркеров приводит к увеличению промежутка времени между первым проявлением симптомов боли и хирургически подтвержденным эндометриозом в среднем на 8 лет (Адамян Л.В. и соавт., 2011, Чернуха Г.Е., 2011; Gajbhiye R. et al., 2012). В связи с этим приоритетным направлением разработки проблемы эндометриоза является поиск маркеров для неинвазивной и малоинвазивной диагностики НГЭ.

Разработка и внедрение в биомедицинские исследования протеомных технологий (Говорун В.М., Арчаков А.И., 2002; Арчаков А.И., 2004) позволило существенно продвинуться в поиске специфических маркеров патологических процессов. Основной задачей протеомного анализа является идентификация определенных белков или их комбинаций, которые присутствуют или отсутствуют в протеоме изучаемого объекта (Сарвилина И.В. и др., 2007; Сучков С.В. и др., 2013). Состояние генеративного аппарата женщины находит отражение в составе перитонеальной жидкости, реагирующей на все происходящие нарушения в его структурах (Koninckx P.R. et al., 1999; Bedaiwy M.A., Falcone T., 2003). Однако в настоящее время сведения о качественном и количественном составе белков сыворотки и перитонеальной жидкости в норме и при гинекологической патологии весьма ограничены. Учитывая вышесказанное, изучение протеомной динамики у больных НГЭ открывает перспективу понимания молекулярных механизмов, приводящих к формированию и развитию этого заболевания (Barbosa E.V. et al., 2012; Upadhyay R.D. et al., 2013), а также - совершенствованию диагностики перитонеального эндометриоза.

Таким образом, диссертационное исследование Томай Людмилы Руслановны «Значение модификации протеинового профиля сыворотки крови и перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза и диагностике его стадий», посвященное выявлению новых молекулярных аспектов патогенеза наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, и оптимизации диагностики эндометриоза и его стадий является, несомненно, актуальным.

Необходимость данного исследования достаточно полно обоснована автором во введении и доказана анализом литературы, охватывающим сведения о современных представлениях об эпидемиологии, этиопатогенезе, диагностике и лечении наружного генитального эндометриоза. В связи с этим тему, цель и задачи данного исследования следует признать своевременными и отвечающими потребностям теории и практики медицинской науки.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обнаружены изменения белкового состава перитонеальной жидкости и сыворотки крови у пациентов с НГЭ по сравнению с их контрольными спектрами. Автором впервые установлено что, протеомный спектр перитонеальной жидкости при эндометриозе характеризуется отсутствием 5 белков: фактора дифференцировки пигментного эпителия, транстиретина, гаптоглобина, α -1-антитрипсина, ингибитора апоптоза-6 и появлением 4 белков отличия: Апо-AIV, ГСПГ, компонентов системы комплемента C3 и C4-b. Выявлена корреляция между набором белков и развитием наружного генитального эндометриоза. При начальных (I-II) стадиях НГЭ определено повышение уровня Апо-AIV и ГСПГ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости и снижение в сыворотке крови содержания sFASL. В III-IV стадиях заболевания – отмечено увеличение содержания Апо-AIV, ГСПГ, СЭФР и C3, а также снижение в перитонеальной жидкости уровня sFASL.

Впервые выявлена взаимосвязь между содержанием белков отличия в сыворотке крови и стадиями эндометриоза: ранние стадии эндометриоза

ассоциируются с повышенным содержанием Апо-АIV, ГСПГ, С3 и сниженным – sFASL, распространенные стадии эндометриоза – с увеличением уровня Апо-АIV, ГСПГ и С3с высокой чувствительностью и специфичностью этих маркеров.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Расширены и углублены представления о роли молекулярных механизмов в развитии эндометриоза и об особенностях изменения протеома у пациенток с НГЭ различных стадий. Доказано, что выявленная модификация продукции белков может быть иницирующим фактором в сложной цепи метаболических нарушений, приводящих к формированию и прогрессированию НГЭ. Установленные в ходе исследования особенности протеомных и метаболомных изменений на системном и местном уровнях позволили статистически обосновать и предложить для использования в практическом здравоохранении новые способы неинвазивной диагностики НГЭ и его стадий (патент № 2526823 от 05.08.13 и патент № 2571291 от 15.08.2014).

Разработанные автором практические рекомендации внедрены в практику работы врачей гинекологического отделения ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО "РЖД" г. Ростова-на-Дону. Материалы диссертации используются в лекциях и семинарах по повышению квалификации врачей ЮФО и СКФО, а также при проведении занятий с клиническими ординаторами и аспирантами ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа изложена на 166 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 73 отечественных и 187 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 38 рисунками. Диссертация написана по традиционному плану,

литературным языком. Объем и глубина изученной информации достаточны во временном аспекте.

Результаты работы базируются на большом клиническом материале - клинические и лабораторные исследования проведены у 88 пациенток: 58 больных с НГЭ (основная группа) и 30 женщин без НГЭ (контрольная группа). Работа выполнена в соответствии с разработанной соискателем программой исследования. Привлечены современные информативные методы инструментальной и лабораторной диагностики, в том числе иммуноферментный и протеомный анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 10.0, фирмы StatSoft. Inc.). Для исследования корреляционных взаимодействий выполнялся корреляционный анализ Спирмена. При оценке диагностической значимости анализируемых показателей применялся метод логистической регрессии, «Деревья решений» и ROC-анализ, а также определялись уровни чувствительности и специфичности. Высокий научно-методический уровень диссертации, достаточный объем исследования, использование современных методов обработки данных дают основание оценивать полученные результаты и выводы как обоснованные и достоверные.

Основные положения диссертации изложены в автореферате. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на научных форумах и научно-практических конференциях различного уровня. По результатам исследования опубликовано 30 научных работ, из них 9 - в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ. Результаты исследований представлены в практических рекомендациях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Сформулированные автором практические рекомендации не вызывают сомнения в их целесообразности и полезности для практических гинекологов. Они логично вытекают из содержания диссертации и помогут практическому врачу осуществить неинвазивную раннюю диагностику НГЭ и дифференциальную диагностику его стадий.

Представляется целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Томай Л. Р. в практическую деятельность гинекологических учреждений амбулаторного и стационарного звена. Результаты работы также могут использоваться при обучении студентов медицинских Вузов, клинических интернов, ординаторов и врачей в системе послевузовского профессионального образования.

Целесообразно продолжить исследования протеомного спектра в различных биологических средах при других локализациях и формах эндометриоза с разработкой соответствующих алгоритмов диагностики и, возможно, ведения этого контингента больных.

Критические замечания

Принципиальных замечаний по работе нет. Следует отметить, что текст рукописи тщательно выверен, хотя в работе имеются отдельные несогласованные предложения, погрешности технического характера, кроме того в списке литературы упоминаются источники, изданные более 10 лет назад. Указанные недочеты не снижают научных достоинств диссертации.

Вместе с тем к автору имеются отдельные вопросы:

1. Насколько сложными в выполнении и дорогостоящими являются методики определения предлагаемых вами показателей?
2. Возможно ли использование предложенных вами неинвазивных критериев диагностики НГЭ для последующего мониторинга с целью контроля эффективности терапии?
3. Влияло ли наличие сопутствующей гинекологической патологии на показатели протеомного анализа?

Заключение

Диссертационная работа Томай Людмилы Руслановны «Значение модификации протеинового профиля сыворотки крови и перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза и диагностике его стадий» является завершённой научной квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в решение проблемы повышения эффективности неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии.

По своей актуальности, репрезентативности, современности и адекватности примененных методик, достоверности и оригинальности полученных данных диссертация Томай Людмилы Руслановны соответствует п.

9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденному Постановлением правительства РФ от 24 .09.2013 года № 842 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Отзыв на диссертацию и автореферат составленный д.м.н., профессором, заведующей кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Куценко И.И., обсуждены и одобрены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, протокол № 11 от « 23 » апреля 2016 года.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии

и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

д.м.н, профессор

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

<http://www.kσμα.ru/>

тел. (8988) 242 04 60

E-mail: luzum69@mail.ru

 Куценко Ирина Игоревна

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.И. Куценко

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего профессионального образования

«Кубанский государственный меди

Министерства здравоохранения Рос

доктор философских наук

. Ковелина