

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России доктора медицинских наук профессора КИРА ЕВГЕНИЯ ФЕДОРОВИЧА по 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 на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертация Томай Л.Р. посвящена одной из актуальных проблем современной гинекологии – наружному генитальному эндометриозу (НГЭ). Эндометриоз относится к одному из наиболее распространённых гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста (Адамян Л.В. о соавт., 2006; Meuleman С. et al., 2009), частота которого за последнюю четверть века возросла почти в 3 раза. Продолжает вызывать в настоящее время серьёзное опасение значительное увеличение частоты рецидивов (>45%) после выполнения хирургического этапа лечения (Kennedy S. et al., 2005). Актуальность проблемы обусловлена с одной стороны ростом заболеваемости эндометриозной болезнью (ЭБ) среди молодых женщин (<30 лет), а с другой – отрицательными последствиями, к которым приводит вновь возникающий НГЭ, то есть, нарушения в гормональной регуляции менструального цикла, иммунологическом статусе, снижение овариального резерва и, как следствие, - infertility молодых женщин (Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., 2013).

Диагностика ЭБ складывается из клинической симптоматики дополненной визуальным осмотром при хирургическом вмешательстве и гистологическим исследованием (Рухляда Н.Н., 2004). Однако, продолжают поиски неинвазивных дооперационных методов диагностики ЭБ (Линде В.А.,

Татарова Н.А., 2010), что во многом бы способствовало раннему выявлению этого заболевания, а следовательно – повышению эффективности лечения.

В последние годы большое внимание уделяется разработке и внедрению в клиническую практику протеомных технологий для для диагностики многих метаболических процессов в организме, в том числе и для ЭБ (Barbosa E.V. et al., 2012; Upadhyay R.D. et al., 2013). В тоже время, сведения о качественном и количественном составе белков перитонеальной жидкости весьма ограничены, а используемые в клинической практике методы их определения недостаточно специфичны. В связи, с этим протеомный анализ перитонеальной жидкости весьма вероятно будет способствовать совершенствованию методов прогнозирования и ранней диагностики развития эндометриоза.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна и теоретическое значение работы несомненны, поскольку расширяют наши представления о биохимических маркёрах НГЭ. На основании протеомного анализа перитонеальной жидкости автором получены новые данные об особенностях её белкового спектра у пациенток с НГЭ, заключающиеся в отсутствии фактора дифференцировки пигментного эпителия, ингибитора апоптоза б, гаптоглобина, транстиретина, α -1-антитрипсина и появлении новых белков – Апо-AIV, ГСПГ, С3 и С4b. Выявлены нарушения в регуляции апоптоза при эндометриозе, проявляющиеся в снижении уровня sFASL в сыворотке крови при эндометриозе I-II стадии и в перитонеальной жидкости – при III-IV стадии заболевания. Установлены корреляционные взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови и перитонеальной жидкости выявленных белков отличия и уровнем факторов, которые регулируют ангиогенез и апоптоз, проявляющиеся наличием отрицательных связей между уровнем sFASL и С4-b и положительных связей между Апо-AIV и СЭФР-R1, sFASL и СЭФР, С3 и С4-b. Впервые

выявлены изменения содержания идентифицированных белков отличия в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, заключающиеся в повышении уровня ГСПГ и Апо-AIV. Впервые выявлена взаимосвязь между содержанием белков отличия в сыворотке крови и стадиями эндометриоза: ранние стадии эндометриоза ассоциируются с повышенным содержанием Апо-AIV, ГСПГ, С3 и сниженным – sFASL, распространенные стадии эндометриоза – с увеличением уровня Апо-AIV, ГСПГ и С3.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы и имеют высокую степень доказательности.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты проведённого исследования безусловно имеют важное научно-практическое значение в контексте понимания молекулярных механизмов патогенеза эндометриоза и углубляет представления об особенностях изменения протеома у пациенток с различными стадиями НГЭ. Результаты работы свидетельствуют о том, что выявленная модификация продукции белков может быть иницирующим фактором сложной цепи метаболических нарушений, приводящих к формированию и прогрессированию НГЭ, развитию бесплодия при этой патологии, поскольку установлены нарушения клеточной регуляции, которые реализуются в процессе апоптоза. Томай Л.Р. предложены новые способы неинвазивной диагностики НГЭ и его стадий, защищённые патентами № 2526823 от 05.08.13 и № 2571291 от 15.08.2014).

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений, библиографического указателя, включающего 73 отечественных и 187 зарубежных источников. В конце рукописи представлены приложения. Написана хорошим литературным языком, хотя и не лишена орфографических ошибок и грамматических погрешностей. Во всех главах работы проведён логичный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы работы вполне обоснованы.

Диссертация хорошо оформлена, изложена на 166 страницах компьютерного текста, содержит 38 информативных рисунков и 43 таблицы.

Во введении автор раскрывает актуальность темы, представляет цель и задачи исследования, показывает новизну и практическую значимость работы. Обзор литературы содержит современные источники, тщательно прочитанные автором и логично выстроенные в изложении сути проблемы эндометриоза и методов его диагностики. Во 2-й главе представлены материалы и методы, использованные для выполнения данной диссертации. Группы репрезентативны, методы современны, статистика позволяет говорить о достоверности результатов. 3-я глава – это собственно результаты выполненных исследований. В конкретных подглавах отображены полученные данные в строгом соответствии с задачами исследования. В заключении автор сравнивает собственные данные с похожими исследованиями, показывает роль определённых белков перитонеальной жидкости для диагностики НГЭ и его стадий. Выводы диссертации чётко обоснованы соответствуют полученным данным. Практические рекомендации имеют важное клиническое значение, чётко сформулированы.

Результаты работы широко обсуждались на конференциях различного уровня. По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, включённых в перечень ВАК Минобрнауки России, оформлено 2 патента.

Полученные результаты внедрены в практику работы гинекологического отделения ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, гинекологического отделения 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.

Вопросы и замечания:

1. Критериями исключения из исследования был возраст >45 лет и злокачественные новообразования, а являлись ли критериями исключения острые или подострые воспалительные заболевания женских половых органов, психические заболевания, наркомания, алкоголизм и др.?
2. Были ли группы репрезентативными? Например в контрольной группе (30 женщин) были пациентки с бесплодием. Какого генеза? Могло ли это бесплодие влиять на показатели перитонеальной жидкости? А на стерилизацию обращались практически здоровые женщины?
3. В автореферате указано, что все клинические исследования проводились по стандартам Этического комитета РФ? Что это за комитет? Имеется в виду этический комитет Минздрава России?

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В целом содержание автореферата соответствует основным положениям, выводам и практическим рекомендациям диссертации.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом диссертационная работа, ТОМАЙ Л.Р. на тему: «ЗНАЧЕНИЕ МОДИФИКАЦИИ ПРОТЕИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА И ДИАГНОСТИКЕ ЕГО СТАДИЙ», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по

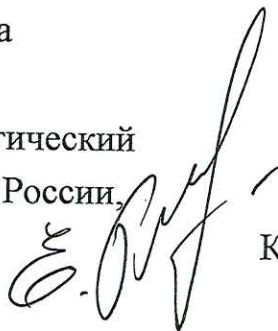
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является завершённой научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – повышение эффективности диагностики наружного генитального эндометриоза.

По актуальности изучаемой проблемы, объёму исследования, полноте изложения, новизне полученных результатов и их практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Томай Людмилы Руслановны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой женских болезней
и репродуктивного здоровья института
усовершенствования врачей,

ФГБУ "Национальный медико-хирургический
центр им. Н.И. Пирогова" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Кира Евгений Фёдорович

Почтовый адрес:

105203 ул. Нижняя Первомайская , 70

E-mail: profkira33@gmail.com

tel. +7 (499) 464 5654