

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д. б. н. Д.В. Ребриков



«26» декабря 2016 г.

### ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации **Зенкиной Зои Вячеславовны** на тему «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах», 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**

Преждевременные роды являются на протяжении последних десятилетий ведущей акушерской патологией, приводящей к детской заболеваемости и смертности. Так 20 млн. новорожденных рождаются с низкой массой тела, являющейся одной из причин высокой смертности и инвалидизации (Савельева Г.М. et al.,2009). Последнее десятилетие

характеризуется значительным ростом заболеваемости детей и подростков, истоки которой берут начало в раннем онтогенезе человека и связаны с неблагоприятными условиями внутриутробного развития.

Наряду с медицинской проблемой, преждевременные роды ассоциируются с социальной проблемой, так как перинатальная заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных.

Имеющаяся обширная литература, в которой рассматриваются вопросы преждевременных родов с точки зрения объективизации их клинических признаков, свидетельствует о том, что в этих случаях лишь 20% женщин с наличием болей внизу живота рожают ранее положенного срока (А.А. Балущкина, 2010; R. Goldenberg, 2002). Известна ситуация, когда у беременной имеет место болевой синдром, связанный с возможной экстрагенитальной патологией, тогда возникает острая необходимость четкой дифференциации между этими состояниями и преждевременными родами. В акушерской практике для прогноза преждевременных родов существуют клинические признаки, которые характеризуются изменением длины шейки матки, наличием положительного фибронектинового теста и отклонением в показателях фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в цервикальной слизи (И.Ф. Фаткуллин, 2012). Важно отметить, что при кардио-токографическом методе регистрации контрактальной активности матки возникают ложноположительные результаты (20%) (А.А. Кузнецов, 2009; K. Maeda, 2004). Современные разработки, касающиеся данной патологии, позволяют использовать специфические диагностические подходы к ранней диагностике преждевременных родов с помощью биохимических показателей околоплодных вод и сыворотки крови.

Изложенные факты получения возможных ошибочных результатов в диагностике преждевременных родов, обусловили проведение диссертационного исследования Зенкиной Зои Вячеславовны с целью

разработки специфических маркеров преждевременной сократительной активности матки с использованием биохимического анализа.

Таким образом, диссертационное исследование Зенкиной Зои Вячеславовны «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах», посвященное выявлению новых молекулярных аспектов патогенеза преждевременных родов в сроки 28-33 нед. 6 дней и 34 нед.-36 нед. 6 дней и оптимизации их диагностики является, несомненно, актуальным.

Необходимость данного исследования достаточно полно обоснована автором во введении и доказана анализом литературы, охватывающим сведения о современных способах диагностики преждевременных родов. В связи с этим, тему, цель и задачи данного исследования следует признать современными и характеризующимися теоретической новизной и большой практической значимостью.

#### **Новизна исследований и полученных результатов выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна исследования заключается прежде всего в выявлении специфических изменений продукции взаимосвязанных биорегуляторов в околоплодных водах при ранних преждевременных родах, характеризующихся наличием двух метаболических путей, обуславливающих преждевременную сократительность матки: нарушение баланса кахектина и оксида азота, приводящего к увеличению внутриклеточного кальция, и изменение контроля аннексином фосфолипазы  $A_2$ . Выявлены реакции, способствующие повышению активности фосфолипазы  $A_2$ . Данная активация обеспечивается в результате фосфорилирования аннексина, находящегося в комплексе с ФЛА $_2$ . Фосфорилирование аннексина достигается повышением активности фосфолипазы «В» в результате роста внутриклеточного кальция (нарушается баланс кахектина и NO). Данные условия лежат в основе

высокой активности ФЛА<sub>2</sub>, индуцирующей синтез простагландинов, в следствие чего развивается сократительная активность матки. Автор убедительно доказывает, что при преждевременных родах (34нед.-36нед.6дней) в амниотической жидкости имеет место только дисбаланс отклонения в балансе кахектина, оксида азота, повышение активности фосфолипазы А<sub>2</sub> на фоне более выраженной гипоксии и отсутствие влияния аннексина.

Особого внимания заслуживают предложенные диагностические маркеры преждевременной сократительной активности матки. При ранних преждевременных родах- активность субъединицы р65 NF-kB в сыворотке крови женщин. Подобных разработок в доступной литературе не обнаружено. Соискателем учтены также возможные отклонения в предложенном критерии уровня кахектина для диагностики преждевременных родов. В этом случае предлагается дополнительно определять активность ФЛА<sub>2</sub>.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Данное исследование даёт чёткое представление о ранее неизвестных молекулярных механизмах развития ранних преждевременных и преждевременных родов. Изученный комплекс клеточных биорегуляторов сократительной деятельности миометрия характеризуется установленной зависимостью активности субъединицы р65 NF-kB в сыворотке крови и активности ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах. Данный показатель, несомненно, следует использовать для диагностики первого периода родов в сомнительных случаях и подтверждения лабораторным методом наличия сократительной активности матки или её отсутствие.

Предложенные диагностические параметры кахектина, ФЛА<sub>2</sub> в сыворотке крови у женщин со сроком гестации 34-36нед.6дней позволяют с большой вероятностью определить сократительную активность матки. Изученная метаболическая взаимосвязь соединений: аннексин, фосфолипаза А<sub>2</sub>, оксид

азота, кахектин- индукторов сократительной деятельности матки, при ранних преждевременных родах служат теоретическим основанием целенаправленной коррекции нарушенных сигнальных реакций для предупреждения преждевременных родов.

Ряд показателей клеточных биорегуляторов используется в качестве диагностического теста ранних преждевременных родов – активность субъединицы р65 NF-κВ в сыворотке крови женщин. При его величине выше 18 о.с./мг белка (основного субстрата на мг белка) фиксируют наступление ранних преждевременных родов. Разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016). Предложен диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови. Его величина, равная 71,55 пг/мл свидетельствует о наступлении преждевременных родов. Если величина кахектина находится в интервале 59,1-71,55 пг/мл, то используют дополнительный маркер – активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. При её активности более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу родильных отделений МБУЗ «Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», родильного отделения и отделения патологии беременных. Разработанные автором практические рекомендации используются в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра и учебного центра подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Представленная диссертационная работа изложена на 176 страницах. Состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений. Список литературы включает 147 отечественных и 171 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 23 рисунками, содержит 35

таблиц и 15 приложений. Диссертация написана по традиционному плану хорошим литературным языком. Объем и глубина изученной информации убедительны и достаточны во временном аспекте.

Результаты работы базируются на большом клиническом материале (134 роженицы). На основании срока родов сформированы группы: : I группа - 45 рожениц с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней), II группа - 42 роженицы – с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней). Контрольную группу составили 47 рожениц со своевременными родами. Материалом для исследования служили амниотическая жидкость и сыворотка крови, полученные у рожениц в первом периоде родов. Использованы современные информативные методы биохимического анализа и инструментальные технологии (ультразвуковое доплерометрическое исследование фето-плацентарного комплекса и плацентография, а также трансвагинальное УЗИ).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью лицензионных пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5 и EXCEL 2010, SPSS 24.0, MedCalc 15.8, Deductor Studio Academic 5.3.088. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы, с определением 25 % и 75 % процентилей. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий, критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции ( $r$ ) и вычислялась его средняя ошибка. Расчет относительного риска различных факторов проводился с определением 95%-го доверительного интервала. Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ и метод «Деревья решений». 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 12 печатных работ, из них 6 - в изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований представлены в практических рекомендациях.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Целесообразность и полезность сформулированных автором практических рекомендаций, не вызывают сомнения. Использование акушерами предложенных автором показателей позволит избежать возможных ошибок в сложных клинических ситуациях и поможет практическому врачу осуществить диагностику преждевременных родов. Представляется целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Зенкиной З.В. в практическую деятельность родильных домов и отделений патологии беременности.

Результаты работы также могут использоваться при обучении студентов медицинских ВУЗов, клинических интернов, ординаторов и врачей в системе послевузовского профессионального образования.

Целесообразно продолжить исследования по выделению дополнительных критериев диагностики преждевременных родов, опираясь на выявленные биохимические поломки метаболизма. Выявленный в работе высокий уровень аннексина в околоплодных водах у женщин с ранними преждевременными родами - функционального посредника деятельности кортикостероидных гормонов, позволяет осуществлять продолжение исследования иных биохимических компонентов, зависящих от продукции аннексина. В перспективе возможно исследование содержания в сыворотке

крови беременных активности p65 ядерного фактора NF-kB с целью прогнозирования развития ранних преждевременных родов.

### **Критические замечания**

Принципиальных замечаний по работе нет. Текст рукописи тщательно выверен, хотя имеются стилистические неточности. В списке литературы представлены источники, изданные более 10 лет назад. Однако следует отметить, что эти работы являются основополагающими.

Вместе с тем к автору имеются вопросы:

1. Какого уровня родовспомогательные учреждения могут использовать предложенные автором тесты диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов?

2. Вами показана важная роль белка аннексина в развитии ранних преждевременных родов. Возможно ли в настоящее время определить, какой конкретно его пептид участвует в инициации преждевременной сократительной деятельности матки?

3. Как соотносятся клинические особенности течения беременности у пациенток с ранними преждевременными и преждевременными родами с обнаруженными Вами биохимическими изменениями в околоплодных водах и в сыворотке крови?

### **Заключение**

Диссертационная работа Зенкиной Зои Вячеславовны «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах» является завершенной научной квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в решение проблемы повышения эффективности диагностики преждевременных родов.

По своей актуальности, репрезентативности, современности и адекватности примененных методик, достоверности и оригинальности



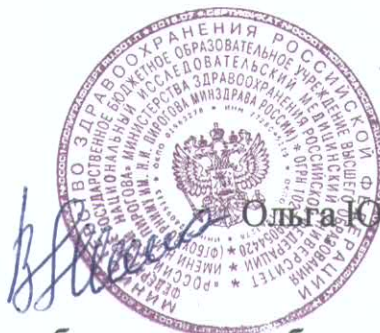
полученных данных диссертация Зенкиной Зои Вячеславовны соответствует пп.9-11 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016г. № 748), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Отзыв на диссертацию и автореферат, составленный доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Доброхотовой Юлией Эдуардовной обсуждены и одобрены на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол № 5 от 26 декабря 2016 года.

Председатель конференции:  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии  
лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России

  
Доброхотова Ю.Э.

Ученый секретарь  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
Д.м.н., доцент



 Ольга Юрьевна Милушкина

Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) [petersonsb@mail.ru](mailto:petersonsb@mail.ru)