

Отзыв
официального оппонента Фаткуллина Ильдара Фаридовича на
диссертационную работу Зенкиной Зои Вячеславовны «Клинико-
биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов
при преждевременных родах», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Зенкиной З.В. посвящена оптимизации критериев диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов с учетом изменения продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах и сыворотке крови, обладающих утеротоническими свойствами.

Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения, поскольку проблема преждевременных родов на протяжении многих лет остаётся одним из главных вопросов акушерства. Усовершенствование методов диагностики не привело в последние годы к снижению числа преждевременных родов. Решение вопросов, связанных с данной патологией в акушерской практике, имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений.

Отметим, что в работах последнего времени акцентируется внимание на то, что преждевременные роды являются медико-социальной проблемой. Затраты на комплексное лечение детей, рожденных преждевременно, причиняют значительный социальный и экономический ущерб, поэтому данная проблема в настоящее время привлекает к себе внимание многих ученых и практикующих врачей разных стран.

В связи с изложенным, разработка вопросов диагностики преждевременных родов и выделение дополнительных групп риска по развитию преждевременных родов имеет важное клиническое значение.

Из всех женщин с подозрением на преждевременные роды действительно рожают раньше срока только 20% пациенток, остальные не

нуждаются в госпитализации. Не секрет, что основным методом регистрации контрактильной активности матки (кардио-токографический) может давать ложно положительные результаты до от 10% до 20% случаев.

В связи с этим, возникла острая необходимость найти новые подходы к диагностике преждевременных родов. Этому и посвящена диссертационная работа Зенкиной З.В. Автор провел исследования в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с ранними преждевременными и преждевременными родами клеточных биорегуляторов контрактильной активности матки для выявления новых молекулярных аспектов развития регулярной родовой деятельности и разработки диагностических критериев вышеуказанной патологии.

Научная новизна диссертации заключается в том, что автором впервые выявлены специфические изменения продукции биорегуляторов контрактильной активности матки: кахектина, аннексина, субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB, в сыворотке крови и околоплодных водах при ранних преждевременных и преждевременных родах. Изучена их взаимосвязь, установлена роль нарушенной их продукции в повышении активности ФЛА₂. Это позволило впервые определить различные механизмы развития ранних преждевременных и преждевременных родов.

Диссертантом доказана значимая связь между активностью ФЛА₂ в околоплодных водах и активностью субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови у рожениц с ранними преждевременными родами, в результате чего в качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови женщин с данной патологией. Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина и активности ФЛА₂ в сыворотке крови рожениц.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты проведенного диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение, так как расширяют представления о

молекулярных механизмах развития ранних преждевременных и преждевременных родов. Теоретическая значимость работы определяется новыми представлениями о биохимических изменениях, участвующих в активации сократительной деятельности матки. С практической точки зрения работа представляет значительный интерес, так как оптимизация критериев диагностики ранних преждевременных родов с помощью выявленных закономерностей и специфических изменений клеточных биорегуляторов сократительной активности матки дает возможность, по данным автора, дифференцировать клинические признаки первого периода родов в сомнительных случаях. Определены диагностические возможности комплекса: кахектин, активность ФЛА₂ в сыворотке крови женщин со сроком гестации 34-36 нед. 6 дн. Предложены диагностические параметры данных биорегуляторов для диагностики преждевременных родов.

В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови женщин. При проведении ROC-анализа на основании определения данного показателя (активность p65 NF-kB) был разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016).

Используя современный статистический метод анализа данных – «дерева решений», разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина и активности фосфолипазы A₂ в сыворотке крови рожениц.

В процессе выполнения работы автором использовались современные методы диагностики: общеклинические, биохимические, включая иммуноферментный анализ. В околоплодных водах и сыворотке крови определяли уровень СЭФРА, кахектина, аннексина (липокортин), метаболитов оксида азота (NO₂⁻, NO₃⁻), активность p65 ядерного фактора NF-kB, активность фосфолипазы A₂ и активность NO-синтазы.

Отметим, что все использованные методы, несмотря на трудоемкость и сложность выполнения, доступны для современных медицинских учреждений. Методы исследования адекватны поставленным задачам. Исследование выполнено на высоком методическом уровне.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Это подтверждает большой объем клинического и экспериментального материала, адекватно подобранные методы статистической обработки. Автором обследовано 134 женщины. Соискатель лично осуществлял ведение пациенток с ранними преждевременными и преждевременными родами, а также их консервативное или оперативное родоразрешение по показаниям.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка сокращений, приложения. Все задачи решены, выводы и практические рекомендации обоснованы. Общий объем диссертации составляет 176 страниц.

Введение оформлено в соответствии с последними требованиями. Автор раскрывает актуальность темы и круг нерешенных вопросов, представляет цель и задачи исследования, показывает новизну и практическую значимость работы.

В первой главе по проблеме преждевременных родов автор провел тщательный анализ современной отечественной и зарубежной литературы. В этой главе подробно изложены современные данные о теоретических достижениях науки в понимании проблемы преждевременных родов. Глубоко и всесторонне проанализированы причины и факторы риска преждевременных родов. Дан анализ степени разработанности темы и проведенных исследований, посвященных преждевременным родам в современном акушерстве. Следует отметить, что литературный обзор представлен авторами как отечественных, так и зарубежных школ. Указатель

литературы содержит 318 источников из них 147 отечественных и 171 зарубежный.

Во второй главе представлены методы исследования: общеклинический, биохимический, включая иммуноферментный анализ. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Исследования проведены на достаточном клиническом материале: 134 женщины в сроки гестации от 28 до 40 недель. В этом разделе диссертации автор обосновывает выделение трех групп обследованных женщин: I группа (45 рожениц) – ранние преждевременные роды (28-33 недели 6 дней), II группа (42 роженицы) – преждевременные роды (34-36неделя 6 дней). Контрольную группу составили 47 рожениц роды у которых произошли в срок. Выборка оказалась достаточной, что позволило сделать обоснованные заключения по каждому фрагменту исследований. Сравнивая структуру осложнений течения беременности у пациенток I и II клинических групп, можно отметить, что частота развития умеренной преэклампсии у женщин I группы встречается в 3 раза чаще, а ФПН – в 2 раза чаще. Анемия беременных и задержка роста плода встречались почти в 2 раза чаще у женщин II клинической группы и явились дополнительными факторами риска преждевременных родов.

Имеющее место различие в осложнениях беременности у женщин клинических групп обусловлено выявленными особенностями изменений изученных клеточных биорегуляторов.

В 3-й главе изложены результаты собственных исследований автора.

Проблема преждевременных родов рассмотрена соискателем с позиций выявленных модификаций клеточных биорегуляторов различных путей сократительной активности матки при ранних преждевременных и преждевременных родах. Автором выявлено, что механизмы развития ранних преждевременных и преждевременных родов различны по результатам исследования, полученным в околоплодных водах.

Интересно то, что общим механизмом развития родовой деятельности для ранних преждевременных и преждевременных родов явились отклонения в балансе кахектина и оксида азота, влекущие за собой увеличение внутриклеточного кальция в клетках миометрия. Однако, дополнительным фактором преждевременной сократительной активности матки при ранних преждевременных родах явился повышенный уровень аннексина в околоплодных водах.

В работе определены диагностические возможности комплекса: кахектин, фосфолипаза A_2 в сыворотке крови женщин со сроком гестации 34-36 нед. 6 дн. На основе показателей уровня кахектина и активности ФЛА₂ в сыворотке крови с помощью метода «Дерева решений» разработан диагностический критерий преждевременных родов. При величине кахектина выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы A_2 . При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

В качестве информативного показателя РПР предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB в сыворотке крови женщин на основании выявленной статистически значимой сильной положительной связи с активностью ФЛА₂ в околоплодных водах (коэффициент корреляции равен 0,86). Выполненный ROC-анализ продемонстрировал, что показатель активности p65 NF-kB в сыворотке крови у женщин в I клинической группе может служить диагностическим критерием ранних преждевременных родов. При его величине выше 18 о.с./мг белка (основного субстрата на мг белка) диагностируют наступление ранних преждевременных родов.

В разделе «Заключение» соискатель проводит анализ полученных собственных данных и сопоставляет их с известными литературными данными по изучаемой проблеме.

Выводы и практические рекомендации диссертации четко обоснованы, логично вытекают из представленного материала. Теоретическая и практическая значимость проведенных соискателем исследований не вызывает сомнений. Практические рекомендации имеют важное клиническое значение, четко сформулированы. Полученные результаты вносят вклад в диагностику ранних преждевременных родов.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Материалы диссертации используются в лекциях и семинарах в симуляционном центре, функционирующем в ФГБУ «РНИИАП» Минздрава РФ (г. Ростов-на-Дону), при проведении занятий с клиническими ординаторами и аспирантами ФГБУ «РНИИАП» Минздрава РФ. 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 ФГБУ «РНИИАП» Минздрава РФ.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научных форумах IV Международной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорождённый» (г. Санкт-Петербург, 2009), региональном научном форуме «Мать и дитя» (г. Екатеринбург, 2010), Международном конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва, 2010), VIII общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2015г.), XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2015г.).

Заключение

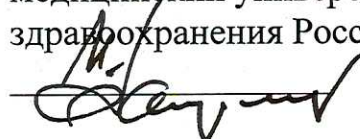
Учитывая актуальность, научную новизну, значение для науки и практики, достаточный уровень внедрения в учебный процесс и врачебную практику, считаю, что диссертационное исследование Зенкиной Зои Вячеславовны на тему «Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах» представляет

собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную лично автором и содержащую решение важной научно-практической задачи акушерства по оптимизация критериев диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований работа Зенкиной Зои Вячеславовны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. № 9 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г), а ее автор заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
(специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология»)
профессор, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии №2 Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,

 Фаткуллин Ильдар Фаридович

Рабочий адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Рабочие телефоны: 8 (843)-554-54-97

Адрес электронной почты: fatkullin@yandex.ru

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

