

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Карахалис Людмилы Юрьевны

на диссертацию Гулиевой Залины Сайдовны на тему: «Особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани»,

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### **Актуальность темы исследования.**

Актуальность диссертационной работы Гулиевой З.С. обусловлена тем, что привычное невынашивание беременности продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного акушерства, а доля самопроизвольных выкидышей составляет 15-50% от числа всех беременностей. Огромные потери приходятся на ранние сроки беременности – первый ее триместр. Патогенез невынашивания сложен и разнообразен, не до конца понятен, поэтому до сегодняшнего дня продолжается поиск новых, в том числе и патогенных факторов, влияющих на течение беременности. Одним из таких факторов является нарушение формирования соединительной ткани - недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). Частота НДСТ среди молодых женщин может достигать 80% и служить развитием целого ряда патологических процессов. Роль НДСТ в развитии привычного невынашивания беременности до настоящего времени не изучена в полной мере. Большая часть представленных немногочисленных исследований посвящена поздним срокам беременности, тогда как влияние НДСТ на течение беременности в ранние сроки: до 12 недель мало изучено. До настоящего времени в научной литературе нет описания биохимических и гистологических особенностей эндометрия у женщин с привычным

невынашиванием беременности на фоне НДСТ, что и определяет актуальность и своевременность диссертационной работы Гулиевой З.С.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна** результатов подтверждается достаточным количеством клинического материала (обследовано 160 небеременных женщин), а также использованием комплекса высокоинформативных методов исследования: клинических, инструментальных, биохимических, иммуногистохимических и морфологических.

Автором подробно изучены клинические характеристики пациенток, проведены современные инструментальные методы исследования. Кроме этого, проведены современные биохимические, иммуногистохимические и морфологические методы обследования. Особое внимание уделено морфофункциональным и биохимическим методам исследования эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с НДСТ.

Самым интересным методом исследования является определение экспрессии COLL-IV, металлопротеиназ 9 типа (MMP-9), TIMP-1 и виментина в срезах эндометрия иммуногистохимическими методами. Кроме этого определялось содержание магния и показатели фибринолитической активности в периферической крови и ткани эндометрия, что в совокупности позволило говорить о несоответствии морфологической картины фазе и стадии менструального цикла. В эндометрии женщин с привычным невынашиванием беременности и НДСТ существенно замедлена трансформация фибробластоподобных клеток стромы в предецидуальные, за счет формирования промежуточных форм. Учитывая, что клетки стромы отвечают за трофическую функцию, несомненным является факт формирования недостаточной трансформации эндометрия при наличии НДСТ, что приводит к повышению частоты привычного невынашивания беременности.



Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0», «Microsoft Office 2007», «GenStat» и «Open Epi». При нормальном распределении признаков достоверность определялась по t-критерию Стьюдента, при отклонениях – по критериям Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, при малых выборках при помощи критериев Вилкоксона и  $\chi^2$ .

**Научная новизна данной работы и** полученных результатов несомненна. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Гулиевой З.С., обусловлена адекватной программой исследования, современными методами и объемом исследования.

Автором получены новые данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение. Впервые показано, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и НДСТ в эндометрии снижаются показатели фибринолитической активности и повышаются показатели концентрации магния, независимые от степени выраженности заболевания. Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и НДСТ повышается уровень экспрессии MMP-9 в стромальных клетках эндометрия, увеличивается экспрессия ингибитора металлопротеиназ в эпителиальных структурах эндометриальных желез, клеток стромы и сосудистом эндотелии. Отмечено количественное снижение коллагена IV типа в спиральных артериях, базальных мембранах капилляров и базальных мембранах железистых структур. Впервые выявлено несоответствие гистологической картины эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с НДСТ фазе менструального цикла с гипоплазией сосудов, нарушением спирализации гипоплазированных спиральных артерий. Установлено, что одним из патогенетических механизмов привычного невынашивания беременности у пациенток с НДСТ является гипоэстрогения, приводящая к описанным выше нарушениям.

**Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.** Результаты диссертационного исследования Гулиевой

Залины Сайдовны имеют существенное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и ее следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. В итоге проведенного исследования выделены наиболее значимые факторы привычного невынашивания у пациенток с НДСТ. Доказано, что у женщин с НДСТ гораздо чаще отмечено несоответствие эндометрия лютеиновой фазе менструального цикла, установлена неупорядоченная локализация коллагеновых волокон. Кроме этого, установлен показатель фибринолитической активности в эндометрии, позволяющий дифференцировать дисплазию соединительной ткани с точностью 92,6%. Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы невынашивания беременности, работа является своевременной и актуальной не только в научном плане, но и в плане решения современных задач **практического здравоохранения**. Автором разработаны диагностические критерии НДСТ у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков (до 12 недель беременности), разработан новый способ диагностики НДСТ у женщин с потерей беременности в анамнезе, что нашло отражение в полученном авторском свидетельстве «Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с потерей беременности в анамнезе» (патент № 2535071 РФ)».

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и поставленным задачам, логически взаимосвязаны и достоверны. Практические результаты конкретны, доступны для широкого применения и представляют несомненный интерес для акушеров-гинекологов.

**Оценка содержания диссертации.** Структура и объем диссертации типичные. Диссертация построена по традиционному типу. Она изложена на 159 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, четырех глав собственных



исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 208 наименований работ. Работа иллюстрирована таблицами, рисунками, иллюстративный материал логично дополняет работу и украшает ее. Во введении работы раскрыта актуальность темы диссертационного исследования, основная цель работы: на основании изучения биохимических и структурно-функциональных особенностей эндометрия установить новые патогенетические механизмы привычного невынашивания беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, на основании чего разработать диагностические критерии данной патологии. Сформулированные четыре задачи исследования вытекают из поставленной цели и полностью ей соответствуют.

Первая глава диссертации (обзор литературы) полностью соответствует теме диссертации, написана по стандартной схеме, хорошим литературным языком, изложена на 24 страницах компьютерного текста. Источники, которые цитируются в обзоре литературы, отражают современные взгляды на исследуемую проблему. Автор подчеркивает в конце главы, что клинические и морфологические исследования эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне НДСТ не изучены, что повышает научную и практическую значимость диссертационной работы.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования 160 небеременных женщин, из которых были сформированы клинические группы. Все пациентки были обследованы при помощи общепринятых лабораторно-клинических исследований, а также использовались критерии диагностики НДСТ. При помощи биохимических методов исследовали уровень магния не только в крови, но и в тканях, наряду с определением фибринолитической активности (ФА). Морфологическому и иммуногистохимическому анализу подвергался эндометрий, полученный путем проведения пайпель-биопсии на 23-26 дни менструального цикла. Иммуногистохимическими методами изучали экспрессию основного компонента соединительной ткани – коллагена IV типа, MMP-9, TIMP-1 и фактора межклеточной адгезии фибронектина – виментина.

Качество и количество исследований и примененные методы обработки материала, позволили автору получить достоверные результаты.

В третьей главе «Клиническая характеристика обследованных женщин» дан подробный анализ генеративной функции в группах, репродуктивной и соматической патологии. Особое место уделено признакам НДСТ, проведена оценка частоты их встречаемости среди женщин основной группы.

В четвертой главе «Показатели фибринолитической активности и уровня магния на системном и локальном уровне у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани» отражены результаты собственных исследований автора. Представлен подробный анализ показателей фибринолитической активности и уровня магния на системном и локальном уровне при привычном невынашивании беременности у пациенток с НДСТ. Глава чрезвычайно интересна за счет выбора комплекса исследований и используемых методов, проведен корреляционный анализ полученных показателей, который доказал, что эндометрий у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне НДСТ претерпевает существенные биохимические изменения: снижается уровень ФА и повышается концентрация магния.

В пятой главе «Патоморфология эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности» дана подробная морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием на фоне НДСТ. Описаны структурно-функциональные и ультраструктурные особенности эндометрия у данной категории пациенток. Глава иллюстрирована красочными рисунками, позволяющими убедиться в существовании морфологических отличий компонентов стромы и желез эндометрия среди женщин разных клинических групп.

В шестой главе «Диагностическая значимость биохимических и иммуногистохимических показателей эндометрия у женщин с привычным



невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани» определена диагностическая значимость биохимических и морфологических показателей эндометрия у женщин с привычным невынашиванием и НДСТ. Проведенный анализ позволил выявить 5 новых показателей диагностических критериев НДСТ при привычном невынашивании беременности. В тканях, богатых соединительной тканью, накапливается избыток ММР, а так как ММР-9 является ингибитором плазминогена, происходит снижение ФА эндометрия и ингибирующего влияния на TIMP-1, который обладает выраженной антиангиогенной активностью. Это ведет к нарушению ангиогенеза в эндометрии, нарушению формирования коллагена и повышает протеолитическую активность, что приводит к прерыванию беременности.

Автором получены оригинальные результаты, несколько отличающиеся от предыдущих исследований. Вместо ожидаемого снижения ионов магния в эндометрии, получено их повышение, что не согласуется с данными по дефициту ионов магния. Очевидно, что это связано с накоплением ионов магния в ткани эндометрия при общем его дефиците. Получены данные о существенных изменениях в гистологических характеристиках эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием при НДСТ. Показана неполноценная васкуляризация эндометрия, что может способствовать невынашиванию беременности. Доказано уменьшение коллагена IV типа у пациенток с привычным невынашиванием и достоверное повышение интенсивности специфической реакции с антителами к ММР-9, что отличает пациенток основной группы от групп контроля и сравнения, а, в конечном счете, объясняет структурные изменения эндометрия, приводящие к невынашиванию беременности.

Выводы автора обоснованы, логически вытекают из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Практические рекомендации изложены четко и представляют интерес для практикующих врачей акушеров-гинекологов.

**Автореферат** диссертации дает полное представление об основных положениях диссертации и полностью соответствует ей, написан литературным языком, научный стиль выдержан.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Итоги работы докладывались и обсуждались на конгрессах и научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по своему содержанию или оформлению при ознакомлении с диссертацией Гулиевой З.С. не возникло.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Таким образом, диссертационная работа Гулиевой Залины Сайдовны на тему: «Особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок предложены новые диагностические критерии НДСТ у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. В работе установлены новые патогенетические механизмы привычного невынашивания беременности на фоне НДСТ, тесно связанные с гистологическими и биохимическими показателями эндометрия, что имеет большое значение для науки и практического здравоохранения. По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных, научно-практической значимости, представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской



Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Гулиева З.С. заслуживает присвоение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Карахалис Людмила Юрьевна

350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4  
Тел: 8(988)244-40-44  
e-mail: lomela@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Карахалис Людмилы Юрьевны  
Заверяю  
Ученый секретарь ГБОУ ВПО  
КубГМУ Минздрава России,  
доктор философских наук, доц

Афанасьева Татьяна

01.08.16.

