

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ И
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА»
(НИИФиРМ им. Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА)

Ленина пр., д. 3, г.Томск, 634028, тел./факс: (3822) 41-83-75, 41-83-79, e-mail: mmu@pharmso.ru, <http://www.pharmso.ru>
ОКПО 04801122, ОГРН 1027000862052, ИНН/КПП 7018013003/701701001

№ 01/746

«27» ноября 2014 г.

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор
НИИФиРМ
им. Е.Д. Гольдберга,
академик РАН
Дыгай А.М.
_____ 2014 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

на диссертацию И.Н. Данусевич “Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия”, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: патологическая физиология – 14.03.03

Актуальность представленной работы не вызывает сомнений, поскольку исследование посвящено решению проблемы репродуктивного здоровья, ставшую особенно актуальной в последние десятилетия в свете ее влияния на демографическую ситуацию в стране. Одной из основных неблагоприятных демографических особенностей в современной России является снижение рождаемости. Бесплодие и невынашивание беременности – это одна из основных причин этого явления. Воспалительные заболевания органов

малого таза занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости. Частота хронического эндометрита, по данным ВОЗ составляет 28-34%. При этом отмечено, что распространённость хронического эндометрита у женщин с бесплодием составляет около 22%, а с бесплодием трубного фактора возрастает до 69%. Задачи поиска новых эффективных методов диагностики и лечения, основанных на знании этиопатогенеза заболевания, имеют первостепенное значение и требуют глубокого и многостороннего изучения патологического процесса.

Воспаление рассматривается как защитная, адаптивная реакция, направленная на уничтожение повреждающего агента и ликвидацию вызванных им изменений. В современных условиях хронический эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменение этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры с преобладанием микробных ассоциаций, обладающих более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры; увеличение роли простейших и грибов. Процесс воспаления протекает с выраженной тенденцией к затяжному течению, первичной хронизации процесса, преобладанию бессимптомных и субклинических форм. Все это представляет большой интерес и определяет необходимость изучения взаимосвязи регуляторных систем при хроническом воспалении эндометрия и репродуктивных нарушениях.

Высокая распространенность хронического воспаления эндометрия, особенно у женщин с нарушением репродуктивной функции, недостаточная изученность патогенеза репродуктивных нарушений при данной патологии, отсутствие четких критериев для проведения биопсии эндометрия у женщин с подозрением на хронический эндометрит, отсутствие данных о взаимосвязи регуляторных систем при хроническом воспалении эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями, обуславливают необходимость изучения взаимосвязи функционирования регуляторных систем при хроническом воспалении эндометрия для выявления маркеров дисрегуляции регуляторных

систем, необходимых для разработки подходов к диагностике и прогнозу. Таким образом, можно утверждать, что выполненная диссертационная работа посвящена одной из актуальных проблем современного здравоохранения, соответствует плану развития медицинской науки и здравоохранения России и имеет большое практическое значение.

Учитывая вышеизложенное, выявление основных маркеров дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия определило цель и задачи исследования. Цель работы полностью выполнена и реализована в виде теоретической и практической значимости

Для решения поставленной цели последовательно решались четко обоснованные задачи. Автором изучено состояние системы общего и местного иммунитета, состояние эндокринной системы и системы ПОЛ-АОЗ. Важным является изучение их взаимосвязей, и их регуляторная роль в патологическом процессе у женщин с репродуктивными нарушениями.

В диссертационной работе Данусевич Ирины Николаевны с современных позиций, на достаточном количестве фактического клинического материала представлены результаты проведенных исследований. На первом этапе методом случайной выборки проводилось эпидемиологическое исследование путем анкетирования 327 женщин фертильного возраста, обратившихся с жалобами на нарушения репродуктивной функции. Из них на втором этапе проводился отбор женщин с подозрением на хронический эндометрит. В дальнейшем в исследование было включено 100 женщин репродуктивного возраста. В группу контроля вошла 31 здоровая женщина с сохранной фертильностью.

Для раскрытия основных положений диссертационной работы, ее цели и задач соискатель использовала комплекс современных, хорошо апробированных методических подходов, которые включали в себя

лабораторные и инструментальные методы исследования, с гистологическим исследованием полученного материала.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ STATISTICA 6.1 с применением различных алгоритмов анализа. Описание выборки проводилось с помощью подсчета среднего значения, стандартного отклонения, медианы, 25-й и 75-й перцентилей. Тип распределения определяли с помощью визуально-графического метода и критериев согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Оценку различий количественных показателей между изучаемыми группами проводили непараметрическими методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица и Колмогорова-Смирнова. Внутригрупповые взаимосвязи количественных признаков определяли корреляционным анализом Пирсона (для нормально распределенных величин) и непараметрическим методом Спирмена. Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков был использован многофакторный дискриминантный анализ (с вычислением квадратов расстояний Махаланобиса), а для оценки значимости показателей использовался корреляционный анализ.

Глубокий анализ литературного материала и использование комплекса высокоинформативных методических приемов позволили соискателю получить результаты, обладающие высокой научной ценностью и перспективной практической значимостью.

Так, впервые показано, что дизадаптивные реакции иммунной системы у пациенток с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями проявляются снижением и отсутствием корреляционных связей между показателями неспецифической резистентности организма и сопряженных систем, участвующих в реализации воспаления. Появление межсистемных положительных связей противовоспалительного цитокина

ИЛ-10 с показателями гуморального иммунитета и тиреоидной системы указывает на снижение регуляторной роли ИЛ-10. Отмечено, что развитие окислительного стресса при хроническом воспалении эндометрия и репродуктивных нарушениях обусловлено снижением концентрации первичных, повышением концентрации промежуточных продуктов и субстратов пероксидации со снижением уровня низкомолекулярных компонентов (токоферол, ретинол, аскорбат), что позволяет судить о снижении резервов антиоксидантной системы. Малоизученным является состояние эндокринной функции при воспалении. Автором показаны изменения на уровне овариального звена, сопровождающиеся относительной гиперэстрогемией и гипопрогестеронемией, которые нуждаются в соответствующей коррекции. Для женщин с репродуктивными нарушениями при отсутствии хронического воспаления в эндометрии на фоне глюкокортикоидной активности надпочечников и гипопрогестеронемии характерно повышение цитотоксической активности лимфоцитов и снижение функциональной активности нейтрофилов с повышением цитокинов острой фазы (ИЛ-6, 8), с одновременным снижением общей антиоксидательной активности крови и ретинола и накоплением конечных продуктов пероксидации липидов.

Важно, что на основе изученных показателей регуляторных систем, реализующих воспаление, выявлены маркеры, необходимые для диагностики и прогноза хронического воспаления эндометрия в группе женщин, имеющих нарушение репродуктивной функции. На основе полученных результатов диссертантом была разработана концептуальная схема патогенеза репродуктивных нарушений, ассоциированных с хроническим воспалением эндометрия.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представления о роли регуляторных систем при хроническом воспалении эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. Выявленные информативные показатели послужат основой для разработки

патогенетически обоснованных диагностических и прогностических критериев хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. Построенная статистическая модель даст возможность с достоверностью 85% отнести пациентку с репродуктивными нарушениями к группе с подозрением на хроническое воспаление эндометрия. Представленный спектр показателей иммунной, эндокринной систем и процессов липопероксидации липидов позволит определить показания для проведения гистологического исследования эндометрия для верификации диагноза хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями. Изменения в функционировании интегративных систем указывают на необходимость разработки эффективных методов коррекции изменений состояния сопряженных систем.

Основные положения и результаты диссертационной работы были широко апробированы на многочисленных форумах международного, всероссийского и регионального уровня. По материалам диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 15 в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ, получен 1 патент. Диссертационная работа Данусевич Ирины Николаевны представляет собой законченный труд. Диссертация изложена на 232 страницах, иллюстрирована 50 таблицами и 13 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Список цитированной литературы включает 448 наименований, из них 342 – на русском и 146 – на иностранном языке. Автореферат отражает основные результаты и выводы исследования, а также содержит список опубликованных диссертантом печатных работ. По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

Однако, возникает вопрос: Вами обследована группа женщин с репродуктивными нарушениями, но с отсутствием хронического воспаления

эндометрия. Как Вы можете охарактеризовать изменения в изучаемых системах у пациенток данной группы?

В связи с вышеизложенным можно считать, что диссертация Данусевич И.Н. «Основные маркеры дисрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия» по основным критериям, включающим ее завершенность, актуальность, методический уровень, новизну и практическую значимость полученных результатов, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – выявление основных маркеров дисрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на семинаре лаборатории заседании лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Протокол № 17, от «25» ноября 2014 г.

Удуд Елена Владимировна,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории
патологической физиологии и
экспериментальной терапии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

 (Удуд Е.В.)

Подпись Е.В. Удуд заверяю
Ученый секретарь НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
доктор медицинских наук
Г.Н. Зюзьков

