Отзыв

Официального оппонента на диссертационную работу Данусевич Ирины Николаевны «Основные маркёры 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 14.03.03 - патологическая физиология.

Актуальность избранной темы. Диссертационной работы И.Н. Данусевич не вызывает сомнения, так как проведённое исследование посвящено проблеме демографической ситуации в РФ. Хронический эндометрит всё чаще привлекает внимание специалистов как одного из этиологических факторов бесплодия (60,4 %), невынашивания беременности (82, 9%), и неудачных попыток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (59,9%). В современных условиях эндометрит характеризуется выраженной тенденцией к затяжному течению, первичной хронизации процесса, преобладанию бессимптомных и субклинических форм.

Развитие хронического воспаления в эндометрии рассматривают как нарушение соотношения между состоянием гормонально - иммунной системой организма и длительной персистенцией возбудителей. В свою очередь изменения работы регуляторных систем неизбежно отражаются на функционировании органов-мишеней.

Для исследования были выбраны две группы женщин: с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом и женщин с репродуктивными нарушениями без данной патологии эндометрия. При этих патологических состояниях недостаточно изучены и противоречивы данные об особенностях функционирования центральных и периферических регуляторных систем, связанных как с воспалительным процессом в эндометрии, так и с репродуктивной функцией женщин. Отсутствуют наиболее информативные гормональные, иммунологические и метаболические маркёры, необходимые для диагностики и прогноза течения хронического воспаления эндометрия, осложнённого репродуктивной дисфункцией.

В связи с чем, попытка диссертанта выявить патофизиологическую основу нарушения межсистемных отношений у женщин с данной патологией, а также определить предикторы, позволяющие диагностировать и прогнозировать эти нарушения, представляется актуальным и заслуживает особого внимания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа основана на большом объёме первичного материала. Клинические исследования выполнены у 358 женщин, 131 из которых вошли в статистическую обработку данных. Объем исследования, применение клинических, а также комплекса лабораторно-инструментальных методов оценки состояния женщин, включающего современные иммунологические,

микробиологические, гормональные, биохимические и цитологические методы, детальный анализ полученных результатов, подтвержденный статистической обработкой, позволяют говорить об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Задачи исследования полностью согласуются с его целью. Полученный материал обобщен в виде пяти положений, выносимых на защиту и десяти выводов.

В первом и четвертом положениях сопоставляются проявления окислительного стресса и состояние механизмов естественной неспецифической резистенции у женщин с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита и на фоне данной патологии. Во втором и третьем положении отмечается, что нарушения репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом тесно связаны с относительной гиперэстрогенемией, дефицитом прогестерона и индукцией провоспалительных цитокинов на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. На основе проведенных исследований предложены предикторы развития хронического воспаления эндометрия, которые отражены в пятом положении.

Выводы сформулированы как обобщение полученных результатов работы и согласуются с задачами работы и ее целью.

Результаты диссертационной работы Данусевич И.Н. в полной мере отражены в 35 печатных работах, в том числе в 15 статьях в изданиях из перечня Российских рецензируемых научных журналах для публикаций материалов диссертационных работ. Результаты диссертационной работы Данусевич И.Н. также подтверждены получением патента.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Данусевич И.Н. базируется на достаточном объёме первичного материала. Непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, обработке, анализе, оценке и публикации результатов работы подтверждено актом проверки достоверности первичной документации и личного участия автора. Оценка достоверности данных исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 6.0 for Windows».

Степень достоверности полученных результатов диссертации подтверждается их теоретическим анализом, личным участием автора во всех исследованиях, получением патента, внедрением в работу практического здравоохранения и учебный процесс, публикацией материалов диссертации в статьях и докладах на научных конференциях.

Кроме того, личный вклад автора в настоящую работу состоит в постановке целей и задач, планировании и анализе клинического материала, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, а также в написании журнальных статей и оформлении текста докторской диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Исследования, поведенные Данусевич И.Н., расширяют представления о фундаментальных аспектах течения хронического эндометрита, осложнённого нарушением репродуктивной функции женщин. Клинические данные, полученные в диссертационной работе, позволили найти новые диагностические и прогностические подходы, которые повышаю! эффективность ведения женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом. Автором также предложен новый методический прием на уровне патента РФ, который позволяет повысить эффективность лечения хронического эндометрита.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Внедрить в. практику гинекологических отделений биохимический, иммунологический и гормональный мониторинг с целью прогнозирования процессов нарушения репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом. Основные положения диссертации использовать при чтении лекций на кафедрах патологической физиологии, эндокринологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов, и главы результатов собственных исследований, каждая из которых завершается резюме, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Работа оформлена в традиционном стиле. Оформление соответствует ГОСТ РФ 7.0.11-2011.

В первом разделе обзора литературы анализируется современные данные о роли иммунной и эндокринной систем в генезе хронического воспаления эндометрия и репродуктивных нарушений. Второй раздел посвящен результатам исследования активности свободно - радикального окисления липидов и системы антиокислительной защиты при хроническом воспалении, в том числе, эндометрия и их роль в нарушении репродуктивных процессов. В третьем и четвертом разделах представлены современные данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и клинических проявлениях хронического эндометрита. В пятом и шестом разделах отражены современные критерии диагностики и подходы к лечению хронического эндометрита. Критический анализ источников научной литературы свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой проблемы.

Во второй главе дается общая характеристика клинического материала и методов исследования. Учитывая поставленные в диссертации задачи, автор исследовал три основные группы женщин: с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями (основная группа), с репродуктивными

нарушениями без хронического эндометрита (группа сравнения) и здоровые (контрольная группа). При этом автор использовал широкий спектр современных инструментальных, биохимических, иммунологических, эндокринологических, микробиологических и цитологических методов исследования, отличающиеся высокой чувствительностью и специфичностью. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для оценки факторов, определяющих межгрупповое различие, применялся многомерный дискриминантный анализ. Статистические взаимосвязи изучались с помощью корреляционного и множественного регрессионного анализа.

Третья глава, посвященная собственным исследованиям, включает в себя семь разделов.

В первом разделе автор дает подробную клиническую характеристику пациенток, участвующих в исследованиях.

Второй раздел посвящен особенностям состояния эндокринной системы у женщин основной группы, групп сравнения и контроля. При этом у женщин с хроническим эндометритом был установлен более высокий уровень эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу и более низкий уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы, чем у женщин группы сравнения. Остальные показатели гормонального статуса в обеих группах, включая гормоны надпочечников и тиреоидные гормоны, не имели существенного различия.

В третьем разделе главы собственных исследований автором представлены убедительные данные, свидетельствующие о наличии более выраженного окислительного стресса у пациенток основной группы, чем у женщин группы сравнения. Причем более умеренные процессы пероксидации у последних, по-видимому, были связаны с более высоким содержанием ретинола, а-токоферола и аскорбата.

В четвертом разделе отражены результаты исследования иммунного статуса и биоценоза вагинального тракта пациенток с репродуктивными нарушениями. Из приведенных автором данных следует, что у пациенток основной группы наблюдалась выраженная депрессия супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижение выработки В-лимфоцитами IgA. Кроме того, у женщин с хроническим эндометритом отмечалось повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИНФ-у, ФНО-q) и снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Пятый раздел посвящен анализу условно-патогенной микрофлоры цервикального канала и эндометрия, который позволил автору установить более частое наличие её у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом, чем у женщин без такового (соответственно в цервикальном канале - 42% и 28% ; в эндометрии - 60% и 32%).

В шестом разделе автор предпринял попытку оценить характер межсистемных взаимосвязей у женщин основной группы и группы сравнения методом парной корреляции. Ему удалось установить 19 положительных и 14

отрицательных связей умеренной силы в основной группе и 24 положительных и 12 отрицательных связей той же силы в группе сравнения. При всем многообразии связей у пациенток обеих групп для женщин с хроническим эндометритом было характерно отсутствие корреляции между продуктами ПОЛ и фагоцитозом с одной стороны и показателями других изучаемых систем - с другой. Это, по мнению автора, является свидетельством разобщенности у таких больных межклеточного взаимодействия.

Для определения наиболее информативных показателей, имеющих большое значение в диагностике и прогнозе изучаемого патологического процесса, автор использовал многомерный дискриминантный анализ, данные которого приведены седьмом разделе третьей главы. В результате исследования межгрупповой дискриминантной функции были установлены факторы, которые вносили наибольший вклад в процесс дискриминации основной группы и группы сравнения: со стороны иммунной системы - IgA, IgM, ФНО-а, ИЛ-10; со стороны эндокринной системы - ЛГ и системы ПОЛ-АОЗ - диеновые коньюгаты. С помощью множественного регрессионного анализа были построены модели прогнозирования отклонения уровня этих дискриминаторов у ' женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. На основании совокупности полученных результатов автор предлагает концептуальную схему патогенеза репродуктивных нарушений при хроническом воспалении эндометрия.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов и теоретическому обоснованию предикторов в диагностике и прогнозировании характера течения хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функцией.

Работа заканчивается 10 выводами, которые отражают основные результаты выполненного исследования и логично вытекают из них.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. В целом диссертация производит положительное впечатление, имеет практическую значимость, написана грамотным языком, что облегчает восприятие излагаемого материала.

При общей положительной оценке диссертации считаю необходимым отметить ряд её недостатков:

В разделе «Клиническая характеристика пациенток, участвующих в исследовании» представлен подробный анализ гинекологического статуса пациенток с эндометритом и без него с бесплодием (табл. 14-18) и с невынашиванием беременности (табл. 19-23). Почему эти категории больных не подвергались дальнейшему изучению в плане поставленной цели работы? На мой взгляд, проведение таких исследований позволило бы автору в большей мере конкретизировать внутреннюю патогенетическую сущность изучаемой патологии.

При изложении выводов автор использовал почему-то разный принцип сопоставления полученных результатов. Так, в первом и восьмом выводах сравниваются полученные данные между пациентками с нарушенной

репродуктивной функцией, а в выводах с третьего по седьмой включительно - между одной из этих групп и здоровыми женщинами.

В концептуальной схеме патогенеза репродуктивных нарушений не нашло своего отражения изменение характера отклонения IgM у женщин с хроническим эндометритом, хотя данный показатель входил в состав уравнения канонической величины дискриминантной функции и исследовался автором на предмет его взаимосвязи с другими независимыми переменными при регрессионном анализе.

Название диссертации отражает скорее клинический, нежели патофизиологический смысл работы. Слово «маркёры» следовало бы заменить словами либо «процессы», либо - «механизмы».

Из замечаний технического характера необходимо отметить наличие в работе излишней информации. Так, непонятно для чего автор приводит в свой работе диаграммы распределения отдельных переменных (а не пациенток, как это указано в заглавиях рисунков) у женщин основной группы и группы сравнения (рис.4-8).

Сделанные замечания не носят принципиальный характер, они легко устранимы и в целом не умаляют достоинство работы.

Заключение. Диссертационная работа Данусевич Ирины Николаевны «Основные маркёры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема патогенетического обоснования диагностики и прогнозирования развития репродуктивных нарушений у женщин с хроническим эндометритом. Это позволяет сделать заключение о том, что диссертация Данусевич И.И. по актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости соответствует п.9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым ВАК Минобразования и науки РФ к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а сам диссертант достоин присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03-патологическая физиология.

ведущий научный сотрудник
н.о. коронарного атеросклероза
ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН
доктор мед. наук, профессор Ю.И.Пивоваров
14.12.2014 г.