

Отзыв

официального оппонента, заведующего кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Сеницкого Антона Ивановича на диссертационную работу Макаровой Елены Леонидовны «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Макаровой Е. Л. безусловно актуально, поскольку посвящено поиску биохимических маркеров и предикторов акушерских осложнений у женщин с ожирением и разработке программ прегравитарной подготовки, ведения родов, послеродовой реабилитации с целью улучшения здоровья матери и плода. Наличие ожирения у женщины во время беременности ассоциируется с высокой частотой неблагоприятных исходов для матери (гестационный сахарный диабет, невынашивание, преэклампсия, кесарево сечение) и плода (макросомия, гипергликемия, диабетическая фетопатия, родовой травматизм). Исследование метаболических процессов в организме является актуальным направлением в изучении фундаментальных основ жизнедеятельности. Получение достоверных маркеров диагностики патологических изменений метаболизма остается важной задачей биохимии. Ранняя диагностика и профилактика акушерских осложнений приводит к лучшим материнским и перинатальным исходам. Большинство прогностических мероприятий в акушерской практике направлено на выявление патологии в поздних сроках (II-III триместр беременности), когда повлиять на исходы гестации трудно, иногда невозможно. Прогностические факторы, позволяющие предвидеть осложнения беременности у женщин с ожирением, четко не обозначены, клинических рекомендаций по наблюдению беременных с ожирением нет. Разработка способов прогнозирования специфических осложнений беременности у женщин с ожирением на раннем этапе (I триместр), создание алгоритмов действий при подготовке к беременности, ведение беременности и родов, послеродового периода подчеркивает актуальность темы исследования и востребованности научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Макаровой Е.Л. Диссертационная работа Макаровой Е.Л. выполнена в соответствии с планом

научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России в рамках комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 «Профилактика заболеваний репродуктивной системы и связанных с ней систем в различные периоды жизни женщины» №121040500255-5, и кафедры биологической химии «Поиск и использование новых метаболических предикторов и маркеров для совершенствования прижизненной и постмортальной диагностики заболеваний» №121040600128-1, что подтверждает значимость проведенных исследований для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В ходе выполнения диссертационного исследования произведен поиск новых предикторов и маркеров акушерских осложнений у женщин с ожирением. Предложены новые способы прогнозирования акушерских осложнений. Новизна исследования подтверждена четырьмя патентами на изобретения. Установлено, что в основе патогенеза акушерских осложнений лежит сочетанное влияние дисбаланса адипокинов, низкий уровень холекальциферола, нарушение обмена железа и меди, высокая активность фермента холестаза γ -ГТП. Выявлен дисбаланс адипокинов у беременных с ожирением, степень ожирения коррелирует с сывороточным лептином, растворимыми рецепторами лептина и адипонектином. Разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с андронидным типом ожирения путем расчета индекса отношения лептина к адипонектину. Впервые в первом триместре в сыворотке крови беременных с ожирением определены уровни содержания адипокинов, холекальциферола, использованы расчетные коэффициенты отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к растворимым рецепторам лептина, индекс свободной фракции меди. Разработан способ прогнозирования макросомии у беременных с андронидным типом ожирения путем определения в сыворотке крови содержания лептина, растворимых рецепторов лептина и расчета прогностического индекса, характеризующего лептинорезистентность. Наибольший дисбаланс адипокинов, самый низкий уровень холекальциферола и высокие показатели белков- транспортеров меди и железа характерны для женщин с андронидным типом ожирения. Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андронидным типом ожирения путем определения содержания адипонектина и холекальциферола. Установлено, что при содержании холекальциферола менее 20 нг/мл, адипонектина менее 10 мкг/мл возможно прогнозирование гестационного

сахарного диабета. Дополнительный прием витамина D повлиял на статус адипокинов и содержание церулоплазмина, приблизив показатели к уровню женщин с нормальной массой тела.

Установлены изменения показателей обмена железа и меди в сыворотке крови беременных с ожирением: увеличение содержания трансферрина, ферритина, общей меди, церулоплазмина. При этом показано, что повышение ферритина и церулоплазмина коррелирует с индексом массы тела. Предложен способ прогнозирования задержки развития плода у беременных с ожирением в первом триместре. Для этого автором определялось содержание общей меди и церулоплазмина, рассчитывали процент свободной фракции меди и при значении свободной меди более 25% прогнозировали задержку развития плода.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Представленные в диссертационной работе Макаровой Е.Л. научные положения, выводы, рекомендации являются обоснованными, соответствуют цели и задачам исследования. Обоснованность научных положений подтверждается корректной постановкой исследования и тщательной детальной интерпретацией полученных результатов. Для реализации поставленных задач обследовано достаточное количество пациенток (587 женщин) с различной степенью и типом ожирения и женщин с избыточной и нормальной массой тела. В ходе исследования выделено два этапа: первый- проспективный с изучением предикторов и маркеров у женщин с ожирением, второй- проспективный с применением мер профилактики акушерской патологии. На каждом этапе все пациентки были разделены на подгруппы с учетом индекса массы тела и типа отложения жировой ткани. В соответствии с целью научного исследования и поставленными задачами было предусмотрено выполнение значительного количества биохимических исследований. Для понимания патобиохимических основ развития и течения акушерских осложнений у беременных с ожирением было необходимо консультирование высококвалифицированного специалиста по вопросам биохимии. Участие профессора Терехиной Н.А. в консультировании работы Макаровой Е.Л. обеспечило возможность системного подхода к биохимическим исследованиям, в частности разработке способов прогнозирования осложнений у беременных с ожирением и лабораторной оценке эффективности программ профилактики акушерских осложнений. Выводы логически вытекают из представленного фактического материала, в полном объеме отвечают поставленным задачам и отражают сущность работы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на различных всероссийских, международных и региональных научных конференциях. Таким образом, объем материала, современные методы исследования и грамотный статистический анализ не позволяют усомниться в обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Проведенное исследование позволило дополнить знания о нарушениях метаболизма при ожирении у беременных. Предложены способы прогнозирования серьезных акушерских осложнений; гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, недостаточного роста плода на раннем сроке беременности с возможностью проведения профилактических мероприятий уже на раннем этапе беременности. Предложенные способы прогнозирования акушерских осложнений достаточно просты в исполнении и доступны для применения в биохимических лабораториях. Автором были сформированы группы риска среди беременных по акушерским осложнениям. Примененные программы, включающие модификацию образа жизни, восполнение дефицитов витамина D и железа, методов и способов родоразрешения для женщин с ожирением позволили избежать акушерской и плодовой патологии, а в послеродовом периоде женщины сохранили репродуктивное и соматическое здоровье.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты исследования диссертационной работы Макаровой Е.Л. использованы в учебном процессе в медицинских ВУЗах при преподавании дисциплин «акушерство и гинекология», «биохимия» студентам, ординаторам, врачам-клиницистам в системе непрерывного медицинского образования. Представленные автором практические рекомендации внедрены в работу женских консультаций г.Перми и Пермского края, перинатального центра ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», могут быть использованы учреждениями здравоохранения системы родовспоможения.

Оценка содержания диссертации, её завершенности

Диссертация Макаровой Е.Л. представлена в классическом стиле, изложена на 288 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 рисунками, содержит 60 таблиц. В структуре работы выделены введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 6 глав собственных

данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (184 отечественных и 231 зарубежных источников).

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, определена цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, степень достоверности и апробация результатов. Дизайн исследования составлен логично, включает 2 этапа.

В первой главе (обзор литературы) представлены современные данные об ожирении и его влиянии на акушерские и перинатальные исходы, обмен адипокинов и минеральных веществ при ожирении. Автор подробно описывает существующие методы прогнозирования акушерских осложнений у женщин с ожирением.

Во второй главе представлены дизайн исследования, состоящий из двух этапов с распределением пациенток на основную группу, группу сравнения и контроль, описаны методы и технологии выполнения клинических и биохимических исследований. Выборка женщин в исследовании достаточная и репрезентативная. Современные методы статистической обработки информации позволили на должном уровне и в полном объеме решить поставленные задачи.

В третьей главе представлены результаты оценки клинической характеристики женщин с разной степенью и типом ожирения, избыточной и нормальной массой тела: проанализировано течение беременности, родов, лактационной функции, состояние плода.

Четвертая глава посвящена анализу статуса адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением в зависимости от степени и типа ожирения. Отдельного внимания заслуживает расчет индексов отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к растворимым рецепторам лептина и использование их как прогностических маркеров специфических осложнений у женщин с андройдным типом ожирения на раннем этапе беременности – плацентарной недостаточности и макросомии.

В пятой главе представлены данные по использованию витамина D в прогнозировании акушерских осложнений у женщин с ожирением. Изучено содержание холекальциферола в крови женщин, ранжированных по степени и типу ожирения. Предложен способ прогнозирования гестационного сахарного диабета в первом триместре беременных с андройдным типом ожирения. В рамках проспективного этапа исследования автору удалось проанализировать послеродовые исходы и создать наглядную шкалу оценки риска развития послеродовой депрессии. Автором рекомендован пересмотр групп риска по формированию гестационного сахарного диабета и послеродовой депрессии.

Шестая глава посвящена оценке содержания показателей обмена железа и меди, фермента холестаза γ -ГТП в крови беременных с разной степенью и типом ожирения. Наибольший интерес представляет изучение содержания антиоксиданта церулоплазмина, меди. На основании этих показателей рассчитан процент свободной фракции меди, который определен как маркер дисфункции плаценты, с формированием задержки развития плода. Определена связь высокой активности γ -ГТП с формированием заболеваний печени при беременности.

Седьмая глава посвящена описанию разработанных автором программ ведения женщин с ожирением на этапах прегравитарной подготовки и во время беременности. Автором проанализирована эффективность работы программ для пациенток с ожирением, результатом которой явилось снижение акушерских осложнений. На основании изученных данных предложен алгоритм диагностики анемического синдрома у женщин с ожирением, с учетом выявленных особенностей обмена железа у таких пациенток.

Восьмая глава посвящена результатам применения программ ведения женщин с ожирением в родах и в послеродовом периоде. Показана их эффективность (снижение массы тела, приверженность к грудному вскармливанию, уменьшению послеродовых осложнений). Обоснован дополнительный прием витамина D, что снизило риск возникновения послеродовой депрессии у пациенток с ожирением.

В главе "Заключение" диссертант тщательно обсудила результаты собственных исследований и представила перспективы дальнейших исследований. Материал излагается последовательно, достаточно подробно и логично. Необходимо отметить обоснованность суждений автора и глубокое знание научной темы. Работа завершается 10 выводами, которые закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования и имеют важное научное и практическое значение. Представлены аргументированные практические рекомендации. Результаты исследований и теоретические обобщения автора неоднократно докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня. Диссертационная работа Макаровой Е.Л. носит законченный характер, оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Подтверждение полученных результатов диссертации в научных изданиях

По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 14 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК

при Минобрнауки России, 9 - в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 4 патента на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат имеет традиционные разделы, отвечает всем требованиям, полностью отражает суть исследования и основные положения диссертационной работы, содержит 1 рисунок и 12 таблиц.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Диссертация оформлена согласно требованиям, выполнена на высоком уровне с использованием современных биохимических методов. Общая оценка диссертационной работы Макаровой Е.Л. положительная, принципиальных замечаний нет. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы, требующие уточнения:

1. На чем основан выбор адипокинов, определяемых у женщин с ожирением?
2. Не противоречит ли назначение повышенных доз витамина D беременным действующим клиническим протоколам/рекомендациям?
3. Учитывались ли при анализе пациентки с ожирением, но без метаболических нарушений? Если да, то как распределялись такие пациентки по группам с андронидным и гиноидным типами ожирения?
4. На этапе прегравидарной подготовки женщинам назначался сибутрамин (Редуксин®) в течение трех месяцев. Это препарат с известными побочными эффектами. Каковы критерии отбора пациенток для назначения препарата? Учитывая, что речь идет о прегравидарной подготовке, насколько безопасно применение сибутрамина в этой когорте, и через какой промежуток времени после отмены препарата наступала беременность?

Заключение

Диссертационная работа Макаровой Елены Леонидовны «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.4 - Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по выявлению новых биохимических предикторов и маркеров акушерских

осложнений у женщин с ожирением и разработке программ их профилактики, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии, а также для биохимии. По своей актуальности, научной новизне и достоверности результатов исследования, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Макарова Елена Леонидовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой
биохимии имени Р.И. Лифшица
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Синицкий А.И.

25 сентября 2016г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России). Адрес: 454141, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7 (351) 240-20-20. E-mail: sinitskyai@susmu.su



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе Макаровой Елены Леонидовны: «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением» по специальности 3.1.4 акушерство и гинекология, представленной для защиты на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет 21.2.014.03, действующего на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corp@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>).

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, её ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание	Основные 5 работ (за последние 5 лет)
Синицкий Антон Иванович	1982 год, Российская федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России), г. Челябинск;	Доктор медицинских наук, 1.5.4 – биохимия	Доцент	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sinitskiy, A.I. Mitochondrial pathways of copper neurotoxicity: focus on mitochondrial dynamics and mitophagy / M. Aschner, A.V. Scalny, A.C. Martins, Y. Tizaby, S.V. Nekhoroshev, A. Santamaria, A.I. Sinitskiy, A.A. Tinkov // <i>Frontiers in molecular neuroscience</i>. – 2024. – Т.17 – Р. 1504802. 2. Короткова, Д.Г. Факторы, влияющие на неблагоприятное течение мигрени во II-III триместре беременности / Д.Г. Короткова, М.И. Карпова, В.Ф. Долгушина, А.И. Синицкий, К.В. Никушкина К.В., Д.О. Сигалов // <i>Российский журнал боли</i>. – 2022. – Т.21. – №1. – С. 39-46. 3. Чулков, В.С. Метаболические биомаркеры кардиометаболических нарушений у лиц молодого возраста с нормальной массой тела и ожирением / В.С. Чулков, Е.С. Гаврилова, С.А. Мартынов, П.Е. Ткаченко, А.И. Синицкий // <i>Профилактическая медицина</i>. – 2021. – Т.24. – №2. – С. 46. 4. Чулков, В.С. Факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения в молодом возрасте

		заведующий кафедрой биохимии имени Р.И.Лифшица			/ В.С.Чулков, А.И. Сеницкий, Н.К. Вереина, Е.С. Гаврилова, С.А. Мартынов, П.Е.Ткаченко // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №6. – С. 181. 5. Сеницкий, А.И. Изменения аминокислотного профиля плазмы пуповинной крови как предиктор внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных / А.И. Сеницкий, П.К. Винель, Ю.М. Шатрова, В.В. Царева, А.В. Грунин, И.К. Романенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69. – №8. – С. 141-150.
--	--	--	--	--	---

Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И.Лифшица
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д.м.н.



Сеницкий Антон Иванович

ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 454141, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
 Телефон: +7 (351) 240-20-20, доб. 1102
 e-mail: kanc@susmu.su