

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цахиловой Светланы Григорьевны на диссертационную работу Гайдаровой Асият Руслановны на тему «Оптимизация тактики преиндукции родов с учетом экспрессии сигнальных молекул инициации родовой деятельности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет 21.1.022.01 при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Работа Гайдаровой Асият Руслановны посвящена актуальной проблеме современного акушерства – оптимизации преиндукции родов с целью повышения частоты ее успеха и снижения акушерских и неонатальных осложнений.

Неоспоримым фактом успешной подготовки шейки матки к досрочному родоразрешению является готовность организма к родам, проявляющаяся в «зрелости» родовых путей. Как известно, родовозбуждение при незрелой шейке матки повышает риск осложнений, таких как кровотечение, гиперстимуляция матки, а также кесарева сечения и других нежелательных исходов. Разная степень зрелости шейки матки отражает различия в готовности организма беременной к родам.

Вместе с тем остается неизученным вопрос выбора того или иного метода преиндукции родов с учетом этих различий. Для объективного подхода к выбору метода необходимы критерии, опираясь на которые врач может принять решение. Однако на данный момент среди специалистов нет консенсуса относительно критериев, прогнозирующих успех или неуспех преиндукции/индукции родов.

В последнее время все больше научных исследований подтверждает участие гормональных и воспалительных факторов в подготовке женского организма к родам, а также запуске родовой деятельности. Особая роль

отводиться малым некодирующим РНК (микроРНК, мкРНК), которые регулируют данные пути передачи сигналов между матерью и плодом. Учитывая их потенциальную вовлеченность в физиологический многокомпонентный процесс инициации родовой деятельности, обоснованно решение исследования экспрессии мкРНК в преиндукции родов с целью оптимизации тактики подготовки шейки матки к родам, увеличения частоты успешной преиндукции родов и снижения частоты акушерских и неонатальных осложнений.

С этой точки зрения данная диссертационная работа своевременна, актуальна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи.

Научная новизна

В результате исследования автором были определены предикторы успешной преиндукции и индукции родов, в том числе родоразрешения через естественные родовые пути, а также сигнальные молекулы (мкРНК), участвующие в механизмах подготовки организма к родам.

Впервые проведена комплексная оценка экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК матери и плода, с последующим определением их корреляции с клиническими данными. Показано зависимость изменения степени зрелости шейки матки и продолжительности этапа ее созревания от паттерна экспрессии мкРНК, регулирующих воспалительный и гормональный механизм инициации родовой деятельности. Кроме того, в диссертационной работе получены данные, свидетельствующие о том, что успешная индукция родов сочетается с повышением экспрессии let-7b-5p и снижением экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках, что отражает роль данных молекул в гормональной регуляции родового акта и связь состояния

плодных оболочек (физиологическое старение по Menon) с механизмами запуска родовой деятельности.

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

Положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Гайдаровой А.Р. основаны на анализе данных обследования 736 пациенток. Проведено ретроспективное исследование 200 беременных со спонтанным началом родовой деятельности и преиндукцией родов и проспективное исследование, включающее 536 женщин, из них 285 без преиндукции родов и 251 с преиндукцией. Проведен анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и неонатального периода. Дополнительно пациентки с преиндукцией родов были разделены на подгруппы с целью определения предикторов успеха индукции и преиндукции родов, а также оценки исходов дифференцированного подхода в выборе схем и продолжительности преиндукции родов. В проспективном исследовании проведена оценка профиля экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК матери и плода.

Объем исследования достаточен для получения объективных и достоверных результатов. В работе использованы современные и информативные лабораторные методы (выделения экзосом из плазмы крови с последующим выделением мкРНК из экзосом, выделение суммарной РНК/обогащение мкРНК из ткани миометрия и плодных оболочек, обратная транскрипция и количественная ПЦР в режиме реального времени). Для обработки полученных данных использованы современные статистические методы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются обоснованными.

Практическая значимость

В диссертационной работе показано, что наиболее значимыми предикторами успешной преиндукции родов являются паритет родов и степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп с порогом в 4 балла, что определяет необходимость дифференцированного подхода к выбору схемы и продолжительности подготовки шейки матки к родам (короткая, длинная или комбинированная схема), результатом которого является не только профилактика акушерских и неонатальных осложнений, но и уменьшение частоты дистресса плода и оперативного родоразрешения путем кесарева сечения.

На основе полученных данных разработан алгоритм успешной преиндукции родов.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 5 рецензируемые статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями и состоит из введения, обзора литературы, главы материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении автором отражена актуальность изучаемой проблемы, противоречия современных данных о прогнозировании исхода преиндукции/индукции родов, факторов ее успеха, обосновывается

актуальность поиска дальнейших предикторов успешной подготовки шейки матки к родам при досрочном родоразрешении, а также путей снижения частоты акушерских и неонатальных осложнений, в том числе частоты кесарева сечения, четко сформулирована цель исследования и определены конкретные задачи для ее решения.

Обзор литературы основан на подробном анализе публикаций по теме диссертации. В обзоре представлены анатомо-физиологические особенности строения и функционирования шейки матки, современные теории инициации родовой деятельности, в том числе роль сигнальных молекул (мкРНК), моделирующих воспалительные и гормональные реакции. Описаны методы оценки готовности организма к родам и прогнозирования успеха преиндукции, в том числе изучение молекул клеточной адгезии. Детально описана лабораторная часть работы, а также обоснованность изучения мкРНК на основании опыта проанализированных публикаций вовлеченности данных молекул в сигнальные пути, опосредованные матерью и плодом при инициации родовой деятельности.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен план и объем обследования пациенток, описаны методики, дизайн исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, инструментальных, математических и статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования была проведена оценка профиля экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК матери и плода в крови беременной, артериальной пуповинной крови, миометрии и плодных оболочек.

Результаты собственных исследований последовательно включают данные ретроспективного и проспективного исследования. На первом этапе проведён ретроспективный анализ и сравнительная оценка течения и исходов беременностей при спонтанном начале родовой деятельности и преиндукции родов. В ретроспективном исследовании была показана высокая частота

слабости родовой деятельности, дистресса плода и абдоминального родоразрешения в группе преиндукции родов, что обусловлено отсутствием учета степени готовности организма к родам. Проспективный анализ состоит из нескольких последовательных этапов. Первым этапом является определением предикторов успешной индукции родов, критерием которой автором обозначены роды через естественные родовые пути. В результате чего было показано, что первые предстоящие роды, рост беременной менее 167 см, многоводие и оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов являются факторами риска родоразрешения путем кесарева сечения при индукции родов.

Однако, диссертантом обозначено недостаточное прогностическое значение выявленных предикторов из-за вмешивающегося влияния особенностей течения и ведения родов. Соответственно имел смысл определение предикторов успешной преиндукции родов с критериями успеха «достижение полной зрелости шейки матки» или же «развитие регулярной родовой деятельности в течение 24 часов от начала преиндукции родов». Было показано, что в группе женщин, у которых преиндукция родов мифепристоном оказалась высокоэффективной, значимо чаще встречались повторнородящие женщины, с многоводием, оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более и массой плода до 3820 г.

На следующем этапе проведено сравнение 5 групп женщин, различающихся по схемам преиндукции родов, что было обусловлено дифференцированным подходом с учетом выявленных предикторов. Результаты сравнения показали хорошие результаты достижения владалищных родов, отсутствие значимых материнских и перинатальных осложнений. Сравнение исходов между спонтанными родами и преиндукцией родов, проведенной с учетом выявленных предикторов и дифференцированного подхода к выбору метода, показало значимое

снижение частоты слабости родовой деятельности, дистресса плода в родах и кесарева сечения по сравнению с ретроспективной частью исследования.

В диссертационной работе оценена экспрессия 10 материнских и плодовых экзосомальных мкРНК: let-7a-5p, let-7b-5p, miR-9-5p, miR-26b-5p, miR-92a-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-301b-3p, miR-454-3p и miR-548g-5p. Шесть из десяти мкРНК показали динамику экспрессии, которая коррелировала с клиническими данными. Так, у беременных с положительным эффектом преиндукции родов наблюдался высокий уровень экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках и миометрии, тогда как, у беременных с его отсутствием и беременных, которым не проводилась индукция уровень был низким.

Экспрессия miR-146a-5p в плодных оболочках у беременных после положительного ответа на индукцию значительно снижалась по сравнению с беременными с отсутствием эффекта. Анализ сравнения miR-181a-5p в экзосомах до начала индукции родов выявил высокий уровень ее экспрессии у беременных с положительным эффектом, в то время как у беременных с отсутствием эффекта от индукции она была снижена. При этом экспрессия miR-181a-5p в экзосомах у беременных с отсутствием эффекта от индукции была ниже уровня в пуповинной крови. В целом экспрессия miR-181a-5p в крови матери до индукции, а let-7b-5p и miR-146a-5p в плодных оболочках коррелировала с баллами по шкале Бишоп, подтверждая вовлеченность этих молекул в процесс инициации родов.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных

концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В заключительной главе в обобщенном виде представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. Работа заканчивается выводами, практическими рекомендациями и алгоритмом по преиндукции родов, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гайдаровой Асият Руслановны на тему «Оптимизация тактики преиндукции родов с учетом экспрессии сигнальных молекул инициации родовой деятельности», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся критерии по успешной преиндукции/индукции родов, дифференцированного подхода к подбору схемы подготовки шейки матки к родам, а также оценен профиль экспрессии сигнальных молекул, участвующих в подготовке женского организма к родам и инициации родовой деятельности, с учетом которых разработан алгоритм преиндукции родов, снижающий частоту дистресса плода и родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Гайдаровой Асият Руслановны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант

Гайдарова Асият Руслановна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины
Научно-образовательного института
клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

Цахилова Светлана Григорьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цахиловой С.Г. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

«20» февраля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4 Тел: +7(495) 609-67-00 e-mail: msmu@msmu.ru