

Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Булатовой Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование акушерских осложнений по уровням провоспалительных факторов митохондриального происхождения у женщин с угрожающим и привычным выкидышем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию и расширяющая понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе нормального и нарушенного воспалительного ответа, при беременности и патологии плацентации;

предложена оригинальная научная гипотеза о взаимосвязи гиперактивации эндотелия под действием провоспалительных факторов митохондриального происхождения и неполной инвазии трофобласта, приводящая к развитию плацентарной недостаточности и потерям беременности;

доказана перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности определение уровней провоспалительных факторов митохондриального происхождения в микровезикулах плазмы периферической крови беременных в сроках 6, 12, 18, 25 недель для прогнозирования ранних гестационных потерь и плацента ассоциированных осложнений (плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременных родов);

введены новые понятия относительно роли провоспалительных факторов митохондриального происхождения в развитии асептического

воспаления и его влияния на процесс инвазии трофобласта/плаценты у женщин с угрожающим, привычным выкидышем и при физиологическом течении беременности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о патогенетических механизмах, лежащих в основе нормального и нарушенного воспалительного ответа при физиологической беременности и патологии плацентации;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплексный подход, включающий современные лабораторные, инструментальные и специальные методы исследования - определение содержания митохондриальных белков VDAC, TFAM, OPA1 и DRP1 (в формате норма/контроль) в микровезикулах плазмы, с помощью белкового электрофореза в денатурирующих условиях по Лэммли и Вестерн-блот анализа с высокоспецифичными моноклональными антителами, начиная с 6 недель беременности после визуализации плодного яйца в полости матки с 3-4-х недельным интервалом до окончания беременности;

изложены аргументы, свидетельствующие о целесообразности определения провоспалительных факторов митохондриального происхождения в качестве предикторов, как ранних потерь беременности, так и плацентарной недостаточности и преждевременных родов;

раскрыты несоответствия бессимптомного течения асептического воспалительного процесса клинической картине на ранних этапах беременности, что препятствует своевременной диагностике плацентарно-ассоциированных осложнений и диктует необходимость использования провоспалительных факторов митохондриального происхождения в качестве маркеров-предикторов плацентарной дисфункции;

изучены связи асептического воспалительного ответа с растущими энергозатратами развивающегося плода, системами отбора и контроля

качества митохондрий в динамике физиологической и осложненной беременности;

проведена модернизация алгоритмов ведения беременности у женщин с угрожающим и привычным выкидышем с определением провоспалительных факторов митохондриального происхождения, что позволяет прогнозировать потери беременности и плацента-ассоциированные осложнения.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность врачей акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии предикции плацентарной недостаточности и преждевременных родов у пациенток с привычными потерями плода и беременностью, осложненной кровотечением;

определены пределы и перспективы практического использования алгоритма ведения беременности при угрожающем и привычном выкидыше в клинической практике;

создана модель эффективного прогнозирования ранних прерываний беременностей и преждевременных родов, позволяющая уточнить вероятность наступления преждевременных родов при осложненной беременности с чувствительностью 89% и специфичностью 75%;

представлены рекомендации для более высокого уровня оценки интенсивности воспалительного ответа по уровням ПФМП в плазме крови в первом и во втором триместрах беременности у женщин с угрожающим и привычным выкидышем.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методов. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации о высокой частоте поздних гестационных осложнений у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, повышающих перинатальную заболеваемость и смертность (Савельева Г.М. 2017, Coomarasamy A. et al. 2021, Goldenberg R. L., 2020), о роли асептического воспаления в патогенезе поздних гестационных осложнений, особенно преждевременных родов (Passini R. et al. 2014, Romero R. et al 2016), о возможности прогнозирования осложнений беременности по уровням провоспалительных факторов митохондриального происхождения в микровезикулах плазмы периферической крови (Saito S. et al. 2013);

идея базируется на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения супружеских пар с привычным выкидышем и пациенток с беременностью, осложненной кровотечением, оценке акушерских и перинатальных исходов;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее и описанных в мировой литературе по рассматриваемой тематике (ACOG «Management of recurrent pregnancy loss», 2017; Доброхотова Ю.Э. и соавт. 2016; Goldenberg R.L. et al. 2010; Farina A. et al. 2015; Bertheloot D. et al. 2017; Romero R. et al. 2014);

установлены качественные и количественные совпадения полученных результатов с данными ряда отечественных и зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Saito S. et al. 2013; Passini R. et al. 2014; Romero R. et al 2016; Ausman J. et al. 2018);

использованы современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки, позволяющие четко сформировать группы и выявить статистически значимые различия. Статистическая обработка данных

выполнена с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft office, USA), GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA).

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: проведена систематизация литературных данных по теме диссертации, разработана анкета для сбора анамнеза, проведен анализ клинико-анамнестических данных и результатов обследования 132 женщин в проспективном исследовании, соответствующих критериям включения в исследование. Автор лично участвовал в ведении беременности и родоразрешении женщин, включенных в исследование. Автором осуществлялись: забор, подготовка, хранение биологического материала на преаналитическом этапе, участие в молекулярно-биологических исследованиях. Анализ, статистическая обработка полученных данных проведены автором самостоятельно в соответствии с правилами и обеспечивают достоверность результатов и сформулированных выводов. Написание и публикация результатов выполнены автором лично.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

Председатель комиссии:
доктор медицинских наук, профессор




Кан Н.Е.

Члены комиссии:
доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

доктор медицинских наук, профессор



Тютюнник В.Л.