

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Серовой Ольги Федоровны на диссертационную работу Булатовой Юлии Сергеевны на тему: «Прогнозирование акушерских осложнений по уровням провоспалительных факторов митохондриального происхождения у женщин с угрожающим и привычным выкидышем», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Проблема привычного выкидыша и кровотечений во время беременности в настоящее время приобретает особое значение. В 2021 году в журнале Lancet группой авторов под руководством профессора А.Сомарасаму опубликовано 3 статьи, посвященные ранним прерываниям беременности, как патологии, нарушающей репродуктивную функцию женщины и повышающей процент поздних гестационных осложнений. Известно, что полноценная инвазия трофобласта и последующая плацентация создают необходимые условия для успешного исхода беременности, а нарушение межклеточных взаимодействий в системе мать-плацента-плод, является ведущим компонентом в патогенезе основных акушерских осложнений. Исследования, посвященные изучению асептического воспалительного ответа при беременности, немногочисленны и касаются в основном, патогенеза преждевременных родов. В последние годы стало известно, что развитие воспалительной реакции может происходить и в отсутствие инфекционных агентов, например, после повреждения тканей эндометрия при удалении остатков плодного яйца и при попадании клеточного содержимого во внеклеточное пространство. Особое внимание исследователей привлекают, так называемые провоспалительные факторы митохондриального происхождения (ПФМП или mitoDAMPs в зарубежной литературе) вследствие двух причин. Во-первых, митохондрии –

это органеллы, выполняющие в клетке ряд критически важных функций, связанных с обеспечением энергией, индукции программированной клеточной гибели, во многом похожи на бактерии, в связи с чем распознаются иммунной системой, как чужеродные агенты. С этим механизмом связана реакция иммунной системы воспалительного характера при тканевом повреждении, образовании гематом, отслойках плаценты. Во-вторых, именно митохондрии играют ведущую роль при энергообеспечении плаценты, рецепции и генерации сигнальных молекул, депонировании внутриклеточного кальция, то есть нарушения данных процессов могут привести к реализации плацентарной недостаточности.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Булатовой Ю.С. посвященная изучению роли провоспалительных факторов митохондриального происхождения в патогенезе физиологической и осложненной беременности, является актуальной и имеет несомненную значимость.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Булатовой Ю.С. основаны на подробном анализе данных обследования 132 женщин, подразделённых на 3 группы: пациенток с привычным выкидышем, женщин с угрожающим выкидышем без отягощенного акушерского анамнеза и женщин с физиологической беременностью. Автором проведено проспективное исследование - динамическое измерение уровней провоспалительных факторов митохондриального происхождения (ПФМП) в течение всего гестационного процесса, начиная со срока 6 недель с интервалом 3-4 недели до завершения беременности. Были проанализированы все исходы беременностей: выкидыши, преждевременные роды, своевременные роды и сопоставлены со значениями ПФМП во всех

группах. Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных и достоверных результатов. Методы, использованные в работе современны и высоко информативны: белковый электрофорез, Вестерн-блот анализ с высокоспецифичными моноклональными антителами, ПЦР в режиме реального времени. Автором использованы современные статистические программы для обработки полученных данных (приложение GraphPad Prism 8.0.), рассчитаны отношения шансов, проведен ROC-анализ. Выводы работы вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования. Объем обследованной выборки является достаточным и соответствует требованиям биомедицинской статистики для получения значимых результатов. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются обоснованными.

Научная новизна исследования

Соискателем впервые проведена комплексная оценка ПФМП в динамике всего гестационного процесса на когорте женщин с физиологической беременностью, при беременности, осложненной кровотечением и у женщин с неоднократными потерями плода. На основании скрупулезного динамического определения уровней ПФМП у женщин, начиная с установления факта беременности и до ее исхода позволило оценить успешность процессов имплантации/плацентации и эффективность проводимой терапии. Автором расширены представления о патогенезе угрозы прерывания беременности и привычного выкидыша.

Практическая значимость полученных результатов

Практические рекомендации сформулированы диссертантом ясно, предложена программа обследования, позволяющая прогнозировать ранние потери беременности и проводить мониторинг при повышенном риске плацентарной недостаточности. Согласно полученным данным, низкие уровни ПФМП являются предикторами выкидышей до 12 недель.

Полученные данные представляют большой интерес, так как свидетельствуют о том, что именно недостаточный воспалительный ответ в первом триместре является неблагоприятным для успешной плацентации. С другой стороны, нормализация уровней ПФМП коррелирует с пролонгированием беременности и может быть критерием успешности проводимой терапии. Провоспалительный ответ, выражающийся в бесконтрольном повышении содержания ПФМП ассоциирован с развитием плацентарной недостаточности, СЗРП, элективным досрочным родоразрешением. В этой связи даны практические рекомендации по дополнительному мониторингу беременных с подобными показателями ПФМП методами функциональной диагностики.

Итогом работы явилась разработанная модель прогнозирования ранних потерь беременности и преждевременных родов, обусловленных плацентарной недостаточностью.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Булатовой Ю.С. построена по традиционному плану, изложена на 125 страницах компьютерного текста, хорошо иллюстрирована, содержит 21 таблицу и 27 рисунков. Рисунки и таблицы являются достаточно информативными. Задачи правильно сформулированы и определяют цель исследования. Автор диссертационного исследования представил убедительные доводы для проведения настоящего исследования, обосновал актуальность исследования в предлагаемом направлении, в рамках обозначенной темы. Также предложены аргументированные формулировки научной новизны и практической значимости.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Библиографический указатель включает 174 литературных источника, из них 38 отечественных и 136 иностранных авторов.

В литературном обзоре логично и грамотно представлены данные об этиологии привычного выкидыша, приведены результаты исследований по проблеме акушерских осложнений и асептического воспаления. Литературный обзор отражает не только имеющиеся до настоящего времени данные, касающиеся изучаемой проблемы, но и дискуссионные вопросы, подтверждающие необходимость последующего исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены критерии включения и не включения в группы, определены критерии формирования групп, описаны современные методы исследования, включающие общеклинические, лабораторные, специальные.

В главе «Результаты собственных исследований» автором проведена оценка данных анамнеза, проанализированы течение и исходы беременности женщин всех групп. Приведены результаты специального обследования в динамике беременности, проанализированы показатели ПФМП у женщин с беременностью, завершившейся рождением доношенного ребенка, и у пациенток с состоявшимся выкидышем и преждевременными родами. На основании такого анализа выявлены прогностические критерии успешного пролонгирования беременности у женщин с гестационными осложнениями.

Статистическая обработка полученного материала проведена на соответствующем уровне и обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант подробно провёл анализ полученных данных и приходит к выводу, что дополнительное обследование с измерением ПФМП может быть использовано для оценки проводимой терапии и прогнозирования исходов беременностей.

В этой же главе проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме. Материал структурирован, изложен грамотным научным стилем. Автору удалось логично обобщить и обосновать полученные результаты, которые отвечают задачам исследования. Четкий подбор критериев включения и исключения женщин в исследование, применение современных методов статистического анализа полученных данных позволили убедительно интерпретировать результаты исследования.

Автореферат Булатовой Ю.С. полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

По материалам диссертации опубликовано 6 статей, все в рецензируемых изданиях, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Диссертационная работа Булатовой Ю.С. является законченным научно-квалифицированным трудом, принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Булатовой Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование акушерских осложнений по уровням провоспалительных факторов митохондриального происхождения у женщин с угрожающим и привычным выкидышем», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению новых звеньев патогенеза угрожающего и привычного выкидыша и прогнозирования гестационных осложнений, основанных на динамическом измерении провоспалительных факторов митохондриального происхождения в периферической крови, что имеет важное значение для акушерства и

гинекологии и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018 №1168, с изм., внесенными постановлением Правительства Российской Федерации от 26.05.2020 №75), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор Булатова Юлия Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
главный врач ГБУЗ МО «Московский
областной перинатальный центр»,
заведующая кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии Медико-
биологического университета инноваций
и непрерывного образования ГНЦ России
ФГБУ «Федеральный медицинский
биофизический центр имени
А.И. Бурназяна» ФМБА России



Серова Ольга Федоровна

«26» 01 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Серовой О.Ф. заверяю:

Заместитель главного врача ГБУЗ МО «МОПЦ»
По кадрам

Т.С.Самбрицкая

143900, МО, г. Балашиха, ул. Шоссе Энтузиастов , 12,
Тел. +7(495) 529-44-74, e-mail: морс02@mail.ru

А.И. Бурназяна» ФМБА России