

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента Катковой Надежды Юрьевны 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 угрожающего и привычного выкидыша продолжает оставаться актуальной в связи с распространенностью данной патологии от 2% до 20% среди всех беременных женщин. Несомненно, пациентки с привычным выкидышем в анамнезе составляют группу риска по развитию гестационных осложнений, включая истмико-цервикальную недостаточность, плацентарную недостаточность, отслойку плаценты, задержку роста плода, преждевременные роды, что повышает перинатальную смертность.

Известно, что для полноценной инвазии трофобласта, а в дальнейшем плацентации необходимо наличие хорошо васкуляризованного, рецептивного эндометрия. Одной из причин неоднократных потерь беременности, являются хронически протекающие инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, приводящие к нарушенной рецептивности эндометрия у пациенток с большим паритетом и внутриматочными вмешательствами. У пациенток с привычным выкидышем частота воспалительных изменений в эндометрии достигает 50-70%. При этом, развитие воспалительной реакции может происходить и в отсутствие инфекционных агентов, например, после проведения внутриматочных манипуляций, сопровождающихся повреждением клеток и попаданием клеточного содержимого во внеклеточное пространство. Компоненты

разрушенных митохондрий, сходные по своей структуре с компонентами бактериальных стенок (например, митохондриальная ДНК), попадают в кровь. Иммунная система, реагируя на них, как на бактериальную инфекцию, вызывает генерализованный ответ воспалительного характера. В то время как воспаление, вызванное инфекционными агентами (вирусами и бактериями), а также его последствия достаточно хорошо изучены, патогенез асептического воспаления до сих пор остается неясным и представляет собой сложную и малоизученную область современного акушерства. Все больше исследователей обращают внимание на поиск маркеров, свидетельствующих об изменениях в стенке сосудов с помощью механизмов, косвенным образом связанных с активацией эндотелия.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Булатовой Ю.С. посвященная изучению роли асептических воспалительных процессов в патогенезе нормальной и осложненной беременности, является актуальной и имеет несомненную значимость.

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

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации опираются на проведенный анализ данных обследования 132 женщин, подразделённых на 3 группы: пациенток с привычным выкидышем (группа ПВ), женщин с угрожающим выкидышем без отягощенного акушерского анамнеза (группа УВ) и женщин с физиологической беременностью (группа ФБ). Проводилось динамическое измерение уровней провоспалительных факторов митохондриального происхождения (ПФМП) в течение всей беременности, начиная со срока 6 недель с интервалом 3 недели до 22 недель, далее ежемесячно до родоразрешения.

Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных и достоверных результатов. В работе использованы

современные методы исследования, такие как, методы белкового электрофореза, Вестерн-блот анализ с высокоспецифичными моноклональными антителами, ПЦР в режиме реального времени. Достоверность полученных результатов подтверждается также использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа (GraphPad Prism 8.0.). Были рассчитаны отношения шансов, проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Выводы работы вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования.

### **Научная новизна исследования**

Диссертантом охарактеризован нормальный провоспалительный ответ при физиологической беременности. Исследованы уровни ПФМП, характерные для женщин с неоднократными кровотечениями и отягощенным акушерским анамнезом, что позволило расширить понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе осложнений гестационного процесса. Впервые проведена комплексная оценка ПФМП в динамике всей беременности на когорте женщин с физиологической беременностью, с угрожающим и привычным выкидышем, что позволило оценить успешность процессов имплантации/плацентации и эффективность проводимой терапии.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Проведенное диссертационное исследование представляет научно-практическую ценность. Согласно полученным данным, низкие уровни ПФМП являются предикторами самопроизвольного прерывания беременности до 12 недель. Показано, что у женщин с начавшимся выкидышем при проведении терапии происходит повышение уровней ПФМП к сроку 12 недель беременности. Это является положительным

прогностическим признаком и коррелирует с пролонгированием беременности. Избыточный провоспалительный ответ, выражающийся в бесконтрольном росте содержания ПФМП коррелирует с развитием плацентарной недостаточности, СЗРП, элективным досрочным родоразрешением.

Автором расширены представления не только о патогенезе угрожающего и привычного выкидыша, но и разработана модель прогнозирования ранних потерь беременности и преждевременных родов, обусловленных плацентарной недостаточностью.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Булатовой Ю.С. построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 125 страницах компьютерного текста, хорошо иллюстрирована, содержит 21 таблицу и 27 рисунков. Библиографический указатель включает 174 литературных источника, из них 38 отечественных и 136 иностранных авторов. Глава обзор литературы написана интересно, приведены литературные данные последних лет по изучаемой проблеме. Глава результаты собственных исследований подробно освещает этапы исследования, результаты изложены подробно, наглядно проиллюстрированы, статистическая обработка проведена в полном объеме. Особый интерес вызывает глава обсуждение полученных результатов, где в дискуссионной манере рассмотрены собственные данные в сопоставлении с наиболее информативными последними зарубежными и отечественными публикациями. Во всех фрагментах работы проведен полноценный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы выполненного исследования являются достоверными и обоснованными. Материалы исследования апробированы на конференциях различного уровня.

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

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа Булатовой Ю.С. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, при прочтении диссертации возникли вопросы:

1. В Вашей работе показано, что у женщин с последующим развитием преждевременных родов уже в 12 недель имеется изменение содержания белков митохондриального происхождения (TFAM и VDAC1). Характерны ли эти изменения для всех вариантов преждевременных родов или в только при ИЦН?

2. Вами выявлен пик воспалительных реакций при физиологической беременности в 25 недель, в то время как при привычном выкидыше имеется, наоборот, дефицит этих факторов. В связи с этим возникает вопрос: целесообразно ли использования препаратов прогестерона и индаметацина в данные сроки беременности при явлениях угрозы прерывания?

### **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

