

## Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, 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 Гориной Ксении Алексеевны на тему «Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* научная концепция, предполагающая комплексный анализ данных при определении факторов высокого риска пациенток угрожаемых по реализации преждевременных родов, включающая алгоритм формирования когорты пациенток высокого риска преждевременных родов и их антенатального менеджмента, что позволит улучшить перинатальные исходы.

*предложен* нетрадиционный подход, основанный на детекции предикторов преждевременных родов, позволяющий прогнозировать вероятность досрочного родоразрешения у беременных высокого риска преждевременных родов, а также на определении маркеров степени зрелости легочной ткани плода в амниотической жидкости, полученной путем трансабдоминального амниоцентеза под ультразвуковой ассистенцией;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности определение метаболомных паттернов органических кислот в цервикагинальной жидкости, а именно модель, использующая концентрации N-ацетил тирозина, 2- оксоадипиновой кислоты, 3-метилглутаконовой и 4-гидроксифенилпировиноградной кислот;

*введены* новые понятия относительно микробного статуса амниотической жидкости, основанные на определении маркеров воспаления в околоплодных водах, таких как: уровень нейтрофилов, концентрация интерлейкина-6 и детектированная модель органических кислот.

## **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* методики, вносящие вклад в расширение представлений о генезе преждевременных родов, в первую очередь благодаря использованию постгеномных метаболомных подходов, как предикторов преждевременных родов в амниотической и цервикагинальной жидкости;

*применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе и специальных, таких как: иммуноферментный и метаболомный анализы, общеклиническое исследование амниотической жидкости, комплексный микробиологический анализ методом MALDI-TOF-MS;

*изложены* аргументы, свидетельствующие о целесообразности использования постгеномных метаболомных подходов в качестве предикторов преждевременных родов, а также преимущества исследования кишечной микробиоты у пациенток высокого риска досрочного родоразрешения;

*раскрыты* несоответствия относительно особенностей назначения антибактериальной терапии и профилактики респираторного-дистресс синдрома плода и определены параметры длины шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии в III триместре беременности, как прогностического маркера преждевременных родов;

*изучены* причинно-следственные связи, участвующие в реализации преждевременных родов с учетом срока беременности на момент родоразрешения; анамнестические, клинические и молекулярно-биологические факторы риска. Полученные в ходе исследования оригинальные данные, позволяют утверждать, что к анамнестическим факторам риска досрочных родов относятся возраст старше 35 лет, ожирение, неоднократные выскабливания полости матки, неразвивающиеся беременности, привычное невынашивание и преждевременные роды. Из клинических особенностей течения беременности статистически значимыми были рецидивирующие эпизоды угрозы прерывания и кровянистых выделений из половых путей, нарушения микробиоты влагалища с ранних сроков, длина шейки матки менее 15 мм в III триместре беременности (чувствительность - 92%, специфичность - 33%).

*проведена модернизация* существующих алгоритмов ведения пациенток с угрожающими преждевременными родами, предложен способ формирования когорты пациенток высокого риска преждевременных родов и их антенатального менеджмента.

**Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в практическую деятельность акушерских отделений и клинических лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии предикции преждевременных родов, на основании молекулярно-генетических маркеров, и степени зрелости легочной ткани плода;

*определены* перспективы практического использования ранжирования пациенток с учетом анамнестических факторов риска с целью формирования целевых групп на этапе планирования беременности и оптимизации их дальнейшего ведения, а также прикладные возможности выявления нарушений микробиоты кишечника, как модифицируемого сопутствующего фактора преждевременных родов;

*создана* система практических рекомендаций и алгоритм формирования когорты пациенток высокого риска преждевременных родов и их антенатального менеджмента;

*представлены* методические рекомендации на основании клинико-анамнестических данных, а также выявленных молекулярно-биологических предикторов, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации ведения беременных высокого риска преждевременных родов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Микробиологическое исследование микробиоты влагалища и кишечника с видовой идентификацией микроорганизмов методом культуромики выполнено на аппарате MALDI TOF MS AutoFlex III поколения с программным обеспечением с программным обеспечением MaldiBioTyper версии 3.0 (Bruker Daltonik, Германия), и исследование методом

количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ); используя тест систему «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология» Россия). Клиническое исследование амниотической жидкости проводилось с помощью гематологического XS-800i (SYSMEX, Япония) и биохимического ВА-400 (BioSystems, Испания) автоматических анализаторов. Для метаболомного анализа амниотической и цервиковагинальной жидкостей использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию на хроматографе Agilent 1260 II с масс-спектрометрическим детектированием на масс-спектрометре Agilent 6460 в режиме мониторинга множественных реакций (MRM);

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации;

*идея базируется* на анализе данных международных исследований (Romero R. et al. 2006-2018), а также изучении результатов практической деятельности 1-го акушерского отделения патологии беременности (заведующая – к.м.н. К.А. Гладкова), отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии (заведующая – д.м.н. Т.В. Припутневич), отдела системной биологии в репродукции (заведующий - кан. физ.-мат. наук В.Е. Франкевич), лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Л.В. Кречетова), клинико-диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Т.Ю. Иванец) ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих);

*использованы* сравнения авторских данных, полученных в результате исследования, и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

*установлены* качественные совпадения полученных авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемым проблемам: клинико-анамнестическим факторам риска преждевременных родов (Fuchs F., Monet B. 2017; McDonald S.D., Han Z. 2010; McCarthy F.P., Khashan A.S. 2013), молекулярно-биологическим предикторам (Mokkala K., Röytiö H. 2016; Lee J.H., Park E. 2017; Park K.H., Kim Y.M. 2018).

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием электронных таблиц на платформе MS Excel

Microsoft и статистических программ IBM SPSS Statistics v22 (США) и GraphPad Prism 8.3 (США).

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора во всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, в определении цели и постановке задач, в разработке дизайна исследования, в систематизации и анализе литературных и клинико-anamнестических данных по теме диссертации. Автор лично принимал участие в подборе и беседе с пациентками (объяснении рисков и перспектив в результате участия в исследовании) и последующем ведении и родоразрешении беременных. Осуществлял забор биологического материала (периферической крови, отделяемого из заднего свода влагалища, цервикалоагинальной жидкости, кишечной микробиоты, ассистировал при заборе амниотической жидкости). Проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное обобщение полученных данных. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения, подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

**Председатель комиссии:**

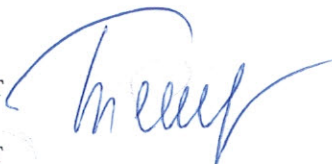
доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, доцент



Тетруашвили Н.К.

доктор медицинских наук, доцент



Солопова А.Е.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.