

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Серовой Ольги Федоровны на диссертационную работу Кокоевой Дианы Николаевны «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Проблема преждевременных родов не теряет своей актуальности и остается в числе одной из важнейших современной акушерской практики. Преждевременные роды являются ведущей причиной неблагоприятных перинатальных исходов. Ежегодно во всем мире около 15 млн. детей рождается преждевременно, что, несомненно, является наиболее распространенной причиной младенческой смертности.

Согласно современным данным одной из основных причин развития преждевременных родов выступает инфекционный фактор. Проникновение и последующее персистирование инфекционных агентов в организме беременной приводят к дисфункции врожденного и/или приобретенного иммунного ответа и как следствие развитию системного воспалительного ответа.

В современной литературе в патогенезе преждевременных родов ключевая роль отводится синдрому системного воспалительного ответа, при котором происходят реакции, приводящие к метаболическим расстройствам в организме матери. Поскольку метаболические нарушения изменяют равновесие между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях, преждевременные роды часто сопровождаются манифестацией симптомов, типичных для оксидативного стресса – накоплением продуктов перекисного окисления липидов, аддуктов

ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий и ростом числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК. Однако, на сегодняшний день в работах, посвященных проблеме преждевременных родов, представлено недостаточно данных, на основании которых можно с точностью определить вклад процессов окислительного стресса, которые происходят в системе «мать-плацента-плод» и выявить ключевые факторы развития преждевременных родов с целью создания современных, малоинвазивных и информативных методов диагностики и прогнозирования.

Таким образом, работа Кокоевой Дианы Николаевны по оптимизации диагностики и прогнозирования преждевременных родов является, безусловно, актуальной.

#### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Объем, проведенной в работе выборки, является достаточным для получения статистически значимых данных, а методическая часть соответствует основным требованиям к научному исследованию. В рамках проведенной работы было выполнено обследование и наблюдение 142 беременных женщин. Для решения поставленных цели и задач, пациентки, включенные в исследование, были разделены на три группы: 43 женщин, родивших при сроке от 22 до 36 недель со спонтанными преждевременными родами, 47 – преждевременными родами с преждевременным разрывом плодных оболочек, 52 случаев угрожающих преждевременных родов с последующим родоразрешением при доношенном сроке беременности.

У всех женщин были подробно изучены особенности анамнеза (наличие сердечно – сосудистых заболеваний, заболеваний почек, метаболических нарушений), а также особенности репродуктивного анамнеза (перенесенные ранее инфекционно-воспалительные заболевания).

В работе автор использовал современные методы исследования, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне,

что обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Новизна и научно-практическая значимость исследования**

В ходе проведения исследования автором предложены новые методы диагностики и прогнозирования преждевременных родов. На основании комплексного анализа анамнеза, течения данной беременности, родов и послеродового периода, углубленного иммунологического и молекулярно – генетического изучения роли факторов врожденного иммунитета на клеточном и тканевом уровнях выявлены современные прогностические маркеры реализации преждевременных родов, способствующие персонализированному подходу к диагностике данного осложнения беременности. Полученные данные дополняют и расширяют представления о роли врожденного иммунитета в патогенезе преждевременных родов.

Автором разработан комплексный подход к ведению данной когорты пациенток, основанный на поэтапном клиничко – лабораторном обследовании, своевременном проведении комплекса диагностических и прогностических мероприятий, с возможностью индивидуального сопровождения беременной на любом сроке. Разработанный алгоритм диагностики и прогнозирования преждевременных родов позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы среди данного контингента пациенток.

Пересмотрены основные подходы к раннему прогнозированию и введению женщин с высоким риском преждевременных родов, что имеет большое практическое значение в современном акушерстве.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Д.Н. Кокоевой выполнена в классическом стиле и включает в себя введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертационный материал изложен на

134 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 23 рисунками.

В главе «Введение» изложена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны механизмы патогенеза, диагностика, прогнозирование и клинические проявления преждевременных родов. Проведен глубокий анализ современных литературных данных, посвященных влиянию факторов врожденного иммунитета на реализацию преждевременных родов. Описаны механизмы локального и системного иммунного ответа на влияние инфекционного фактора в системе «мать – плацента – плод». Автор опирается на современные результаты мета – анализов, рандомизированных многоцентровых исследований, систематических обзоров ведущих отечественных и зарубежных исследователей.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и невключения в исследование, а также общепринятые и специальные клинико-лабораторные методы обследования. Анализ полученных результатов проведен с использованием современных статистических методик.

В главе «Результаты собственных исследований» приведен анализ клинико-anamnestических данных и результатов проспективного наблюдения обследованных женщин.

На первом этапе исследования были изучены клинико-anamnestические особенности пациенток. Выделены статически значимые клинические факторы риска развития преждевременных родов, включающие заболевания органов мочеполовой системы, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш в анамнезе и угроза прерывания и острой респираторной вирусной инфекции в течение данной беременности. Выявлена ассоциация преждевременных родов и высокой частоты и реализации асфиксии, врожденной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома в раннем неонатальном периоде.

При изучении микробиоценоза влагалища автором были получены важные в прогностическом отношении сочетания дисбиотических нарушений и локальной воспалительной реакции, которые помогут в дальнейшем усовершенствовать тактику ведения беременных с угрожающими преждевременными родами на различных гестационных сроках.

Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе факторов врожденного иммунитета в реализацию преждевременных родов вне зависимости от различных патогенетических механизмов.

В результате проведенного молекулярного исследования выявлена зависимость в повышении уровня митохондриальной ДНК плазмы крови на фоне повышения уровня белка внешней мембраны митохондрий в плаценте и реализации преждевременных родов на различных сроках беременности. Данные показатели можно использовать, в качестве предикторов развития преждевременных родов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» соискатель четко, подробно и обстоятельно представил анализ полученных в работе данных, а также сформулировал версии и контраверсии основных результатов относительно данных других авторов. Положения, выносимые на защиту, и сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть использованы в работе научных и лечебных учреждениях здравоохранения. Опубликованные труды и автореферат диссертации полностью отражают суть работы.

Выводы и практические рекомендации полностью отвечают задачам исследования.

Библиография включает 238 литературных источников, в том числе 68 - на русском и 170 - на иностранных языках. Основные положения диссертации изложены в автореферате.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## Заключение

Диссертация Кокоевой Дианы Николаевны «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны полностью 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 от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016г №748) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,  
главный врач ГБУЗ МО «Московский областной  
перинатальный центр»



Серова Ольга Федоровна

«28» \_\_\_\_\_ 2021 г.

143900, МО, г. Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12.  
Тел.: +7(495)529-44-74, e-mail: omo\_2012@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, главного врача  
«Московского областного перинатального центра» Серовой О.Ф. заверяю:

Заместитель главного врача по  
Кадрам ГБУЗ МО «Московский областной  
перинатальный центр»

Самбрицкая Татьяна Сергеевна

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.