

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Д.б.н., профессор РАН, Д.В. Ребриков

06. 04. 2021

« » _____ 2021 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Кокоевой Дианы Николаевны на тему: «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 темы выполненной работы

Диссертационная работа Кокоевой Д.Н. посвящена оптимизации диагностики и прогнозирования преждевременных родов на основании изучения факторов врожденного иммунитета и оксидативного стресса.

Преждевременные роды являются наиболее важной клинической проблемой современного акушерства, приводящей к ежегодному увеличению частоты неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на достижения современной медицины, осложнения, развивающиеся в перинатальном периоде могут иметь тяжелые отдаленные последствия в более старшем возрасте, что несомненно подтверждает актуальность выбранной темы.

Вопросы этиологии и патогенеза данного осложнения беременности остаются дискуссионными, а поиск новых научных путей их решения заключается в углубленном изучении роли молекулярных и иммунологических факторов врожденного иммунитета.

На сегодняшний день существует множество теорий развития преждевременных родов, ведущей из которых занимает окислительный стресс и системный воспалительный ответ. При повышенной продукции активных форм кислорода происходит нарушение баланса про- и антиоксидантной системы беременной, который может приводить к окислительному стрессу, а в следствие и развитию системного воспалительного ответа. В результате чего изучение компонентов данного патологического состояния, таких как белков внешней мембраны митохондрий и числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК является весьма перспективным.

Снижение защитных механизмов локального иммунитета, может быть обусловлено длительной персистенцией патогенной и/или условно патогенной микрофлоры во влагалище, что может способствовать «истощению» иммунного ответа и сопровождаться последующей повышенной продукцией АФК иммунокомпетентными клетками, являясь триггером в развитии преждевременных родов. В рамках этой концепции, автором было изучено состояние локальной воспалительной реакции с дисбиотическими нарушениями, в результате чего удалось получить прогностически важные соотношения в отношении вероятности пролонгирования беременности на различных сроках беременности.

Также поиск высокоинформативных и максимально неинвазивных способов прогнозирования развития преждевременных родов, даст возможность провести комплекс своевременных профилактических и терапевтических мер, направленных на снижение акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает целесообразность проводимых исследований в данной области.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы был использован комплексный подход для полного клинико-лабораторного обследования и наблюдения у 142 беременных, а дизайн исследования носил проспективный характер. Все включенные пациентки четко соответствовали критериям включения и невключения.

Автором в ходе работы был проведен детальный анализ клинико-анамнестических данных, течения данной беременности по триместрам, родов и послеродового периода, состояния плода и здоровья новорожденных. Полученные результаты позволили выявить анамнестические критерии для выделения группы высокого риска развития преждевременных родов с последующим проведением их дальнейшего обследования. При выполнении работы были использованы современные методы исследования. Дополнительно к общепринятым применялись специальные методы, такие как: оценка микробиоты влагалища методом «Фемофлор» метод вестерн-блот, для измерения уровня копийности митохондриальной ДНК в плазме периферической крови ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Представлены убедительные данные при сравнительном исследовании особенностей экспрессии рецепторов генов цитокинов на локальном уровне, свидетельствующие об изменении дисбиотического характера в нижних отделах репродуктивного тракта. Получены новые прогностические маркеры развития преждевременных родов на основании сочетания локальной воспалительной реакции и дисбиотических нарушений.

Получены данные, свидетельствующие о наличии компенсаторной реакции при реализации преждевременных родов, как на системном уровне в организме беременной, так и на локальном в ткани плаценты. При анализе содержания белков в тканях плаценты были получены достоверные различия содержания VDAC1 в при преждевременных родах относительно относительно группы своевременных родов. Кроме того показана корреляционная связь между уровнем копийности митохондриальной ДНК плазме крови, что определяет целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

Проведение комплексного исследования позволило выявить прогностические подходы в диагностике угрожающих преждевременных родов, что позволит улучшить эффективность лечения, уменьшить частоту младенческой заболеваемости, смертности и снизить затраты на выхаживание глубоко недоношенных новорожденных.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Выполненная Кокоевой Дианой Николаевной диссертационная работа имеет большое практическое значение и высокую значимость для клинической практики.

По результатам изучения особенностей оксидативного стресса при преждевременных родах было показано, что повышение уровня митохондриальной ДНК отражает состояние выраженного окислительного стресса и нарушение в работе рецепторных систем контроля продукции активных форм кислорода. Данные показатели можно использовать в качестве предикторов развития преждевременных родов. Использование данных маркеров может способствовать своевременной диагностике и началу персонализированной комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности. На основании полученных результатов

автором сформулирован алгоритм прогнозирования и диагностики преждевременных родов, который позволяет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы. В практическом здравоохранении, полученные результаты чрезвычайно важны и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность данных диссертационной работы подтверждается достаточным объемом выборки (общее количество пациентов 142, из них 43 со спонтанными преждевременными родами и 47 с преждевременными родами, осложненными преждевременным разрывом плодных оболочек, 52 женщины со своевременными родами). Выполнение поставленных целей и задач проведено с использованием современных методов исследования. Выводы и практические, сделанные автором на основании проведенного исследования обосновывают целесообразность исследования факторов врожденного иммунитета на локальном уровне для раннего прогнозирования преждевременных родов. Оптимизирован алгоритм диагностики и прогнозирования преждевременных родов на основании полученных результатов и направлен на проведение своевременного комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Структура и содержание работы

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 134 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунком и 16 таблицами.

Следует отметить достаточный библиографический указатель, включающий 238 работ цитируемых авторов, из них 68 – на русском и 170 – на иностранных языках.

Восприятие и понимание материала облегчает достаточная иллюстрация рисунками и таблицами. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, и логично вытекают из содержания диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: журнал «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,828), «Русский медицинский журнал» (импакт-фактор 0,580).

Основные положения работы представлены на: XVIII^{ом} и XX^{ом} Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2017, 2019), Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2016), X^{ом} Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2017), XII^{ом} Международном конгрессе по репродуктивной медицине» (Москва, 2018). Результаты исследования доложены на конкурсе молодых ученых на XIX^{ом} Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты проведенного исследования Кокоевой Дианы Николаевны имеют большое значение для практического здравоохранения. Результаты данного исследования используется в работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Практические рекомендации,

разработанные в результате проведенного научного исследования, используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов, аспирантов, а также для повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов из различных регионов России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны на тему «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Тютюнника Виктора Леонидовича представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизации диагностики и прогнозирования преждевременных родов.

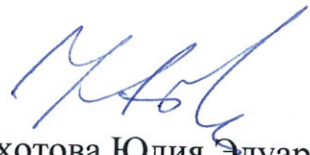
Диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Кокоевой Дианы Николаевны на тему «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология» обсужден и утвержден на заседании кафедры

акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

« 06 » Апреля 2021 года (протокол № 10).

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор
(14.01.01- акушерство и гинекология)


Доброхотова Юлия Эдуардовна
« » 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, Островитянова, д. 1. Тел: 8-(495)-627-29-44, e-mail: rsmu@rsmu.ru