

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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»

Диссертационная работа Д.Н. Кокоевой посвящена поиску новых неинвазивных маркеров как спонтанных преждевременных родов, так и преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек с целью ранней профилактики и коррекции данного осложнения беременности.

Одной из важнейших задач практического здравоохранения является решение проблемы снижения перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре преждевременных родов, в частности очень ранние роды, занимают особое место, т.к. обуславливают высокую частоту различных заболеваний новорожденных, а также оказывают отрицательное влияние на последующее развитие ребенка. Около 75% случаев перинатальной смертности приходится на долю недоношенных новорожденных, в том числе 30-40% случаев – на долю глубоко недоношенных детей.

Диагностика преждевременных родов является актуальной задачей ввиду отсутствия на сегодняшний день высокочувствительных и специфичных предиктивных маркеров преждевременных родов.

Ранее были получены новые данные, указывающие на связь между активацией врожденного иммунитета с развитием системного воспалительного ответа и преждевременными родами. В связи с этим перспективным направлением является выявление молекулярных механизмов формирования данной патологии.

По данным современной литературы ведущая роль в патогенезе преждевременных родов отводится синдрому системного воспалительного ответа, при котором происходят реакции, приводящие к различным нарушениям в организме матери. При этом могут возникать изменения равновесия между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях. Оксидативный стресс характеризуется накоплением продуктов перекисного окисления липидов и аддуктов ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий, ростом числа повреждений ядерной/митохондриальной ДНК. Последняя, по данным современной литературы, может являться значимым предиктором в прогнозировании преждевременных родов.

В диссертационной работе автор провел тщательный клинико-анамнестический анализ факторов риска формирования преждевременных родов. Сравнительный анализ клинических и молекулярно-генетических показателей позволил автору уточнить механизмы развития, как спонтанных преждевременных родов, так и преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Проведенное исследование было выполнено в необходимом объеме и представляется достаточным для получения достоверных данных. Д.Н. Кокоева использовала современные информативные методы исследования и статистической обработки полученных результатов.

Автором была проведена оценка состояния локального звена врожденного иммунитета путем определения профиля экспрессии цитокинов в вагинальном соскобе, которые играют важную роль в обеспечении иммунологической толерантности и запуска ряда патологических процессов, а также могут служить биомаркерами для малоинвазивной диагностики и прогноза развития преждевременных родов.

По результатам проведенной работы в целях раннего прогнозирования были выявлены референсные значения уровня копийности митохондриальной ДНК, основанные на повышении ее уровня в периферической крови матери, которые могут быть использованы в клинической практике. Также обоснована целесообразность исследования данного параметра и актуальность изучения в качестве маркера акушерских осложнений.

Таким образом, научная новизна, достоверность и объективность результатов проведенного исследования позволяют высоко оценить диссертационную работу Д.Н. Кокоевой. Автором был разработан доступный алгоритм диагностики и прогнозирования преждевременных родов, который позволит снизить количество осложнений и улучшить перинатальные исходы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть использованы в практическом здравоохранении. По результатам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Данные, представленные в автореферате имеют важное научно-практическое значение и позволяют говорить о том, что диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны на тему «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», является законченным научным исследованием и 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.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Института медицинского образования
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.01 –
акушерство и гинекология)

Зазерская Ирина Евгеньевна

«05» 04 2021 г.

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-37-30
E-mail: zazerskaya@almazovcentre.ru

Подпись д.м.н. Ирины Евгеньевны Зазерской заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Недойкин Александр Олегович



«05» 04 2021 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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»

Проблема преждевременных родов является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве, требующая всестороннего изучения и комплексного подхода к ее решению. Высокая частота неврологических заболеваний у новорожденных в раннем и позднем неонатальном периодах подтверждает необходимость проведения поиска малоинвазивных маркеров для детекции данного осложнения беременности.

В проведенном исследовании автор изучил состояние микробиоценоза влагалища в сочетании с локальной воспалительной реакцией, а также был определен уровень митохондриальных DAMPs для уточнения новых звеньев патогенеза, оптимизации прогнозирования и диагностики преждевременных родов.

Обоснованность выбора направления, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования не вызывают сомнений.

На основании клинико-anamnestического анализа данных автором выявлены значимые факторы риска преждевременных родов, к которым следует относить: хронический цистит, внутриматочные инструментальные вмешательства, ранние потери беременности и преждевременные роды в анамнезе. Кроме того, были проанализированы особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного у пациенток с преждевременными родами с учетом их различных патогенетических форм. Показано, что преждевременные роды, осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек, ассоциируются

с достоверно более высокой частотой перинатальной заболеваемости среди новорожденных.

Оценка состояния репродуктивного тракта перед родоразрешением является одним из перспективных направлений в современной акушерской практике. Автором были определены возможности объективной оценки интенсивности локального воспалительного процесса во влагалище беременных по профилю экспрессии мРНК генов цитокинов. При проведении анализа вагинального соскоба были выявлены сочетания дисбиотических нарушений с локальной воспалительной реакцией, которые в последующем явились фактором высокого риска развития преждевременных родов (спонтанных и преждевременных родов с разрывом плодных оболочек). Установлено, что вероятность пролонгирования беременности при сочетании нормоценоза влагалища без локального воспаления составляет 81,8%, тогда как при дисбиотических нарушениях и наличии локального воспаления – всего 7%.

Для снижения акушерских и перинатальных осложнений у беременных с угрожающими преждевременными родами при выявлении в вагинальном соскобе дисбиотических нарушений в сочетании с локальной воспалительной реакцией также предложено определять уровень копийности митохондриальной ДНК в крови беременных, для прогнозирования и диагностики преждевременных родов. Подтверждена высокая диагностическая эффективность метода определения уровня копийности митохондриальной ДНК, которая позволяет использовать полученные результаты для выявления женщин с риском развития преждевременных родов и своевременно проводить комплекс профилактических и лечебных мероприятий. Также при изучении мембранного белка митохондрий VDAC1 автору удалось выявить прямую корреляционную зависимость между его содержанием в плаценте и уровнем копийности митохондриальной ДНК в

крови, что может указывать на потенциальную роль митохондриальных маркеров повреждения клеточных структур в патогенезе преждевременных родов. Полученные данные подтверждают целесообразность и перспективность исследования уровня копийности митохондриальной ДНК в качестве возможного предиктора преждевременных родов.

Объем выборки, представленный в исследовании достаточен для получения достоверных данных. Статистическая обработка полученных результатов произведена с использованием качественных, современных методов исследования, что позволило получить значимые закономерности. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности клинических данных и научных выводов, свидетельствующие о высоком методическом уровне работы.

По результатам исследования автором опубликовано 11 печатных работ, из которых 8 представлены в рецензируемых научных журналах ВАК. Также результаты диссертационной работы были доложены на различных форумах и конференциях.

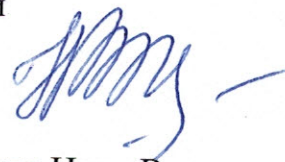
Содержание диссертационной работы полностью отражено в автореферате и соответствует установленным требованиям.

По мере ознакомления замечаний к автореферату диссертации нет.

Таким образом, согласно автореферату, по актуальности, объему, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах» является завершенным научным исследованием и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2018 г. №1168) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

диссертант Кокоева Диана Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор РАН,
заместитель директора по научной работе
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а
Телефон: 8 (495) 625-05-38
e-mail: guzmoniiag@gmail.com



Зароченцева Нина Викторовна

«01» апреля 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя
директора по научной работе
ГБУЗ МО МОНИИАГ Н.В. Зароченцевой «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук



Никольская Ирина Григорьевна

«01» апреля 2021 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Автореферат диссертационной работы Кокоевой Д.Н. посвящен поиску диагностически-значимых предикторов одного из наиболее грозных акушерских осложнений – преждевременных родов (ПР). Актуальность темы исследования очевидна. Частота ПР не имеет тенденции к снижению, а неблагоприятные перинатальные исходы, несомненно, обуславливают необходимость поиска патогенетических причин данного состояния.

Целью диссертационной работы явилось – оценка прогностического значения факторов врожденного иммунитета и маркеров повреждения клеточных структур для оптимизации тактики ведения пациенток с преждевременными родами.

Для решения поставленных задач, автором были предприняты серьезные исследовательские усилия в области уточнения новых, значимых предикторов ПР с целью тщательного мониторинга групп высокого риска.

Всем пациенткам, включенным в исследование, был выполнен стандартный набор обследования согласно требованиям Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н. Автором проведено изучение клинико-анамнестических данных, особенностей течения, исходов беременностей, а также изучение состояния плодов и новорожденных.

Учитывая результаты современной научной литературы, посвященной этиологии и патогенезу преждевременных родов, в основе которой указана

роль в генезе ПР двух патогенетических составляющих данного осложнения: окислительного стресса и системного воспалительного ответа.

Установлены статистически значимые различия в уровне белка внешней мембраны митохондрий – VDAC1 в плаценте при ПР. Таким образом, получены убедительные доказательства о роли оксидативного стресса в реализации преждевременных родов.

Предложены новые подходы прогнозирования и диагностики ПР, на основании определения уровня копийности митохондриальной ДНК в крови и определения нарушения микробиоценоза влагалища в сочетании с воспалительной реакцией в вагинальном отделяемом, что позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

Выводы и практические рекомендации логичны, четко сформулированы, обоснованы фактическими результатами проведенной работы, соответствуют поставленным целям и задачам и являются статистически значимыми.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, согласно утвержденным стандартам, структурирован, дает полное представление о цели, задачах исследования, методах их решения, полученных в ходе диссертационного исследования результатах.

Следует также отметить высокий уровень и большое количество опубликованных по теме диссертации работ.

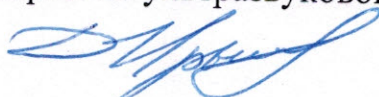
Таким образом, представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Кокоевой Дианы Николаевны «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах», является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 28.августа 2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии
ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

врач высшей категории по акушерству и гинекологии
врач высшей категории по ультразвуковой диагностике

к.м.н., доцент



Ирышков Дмитрий Сергеевич

(специальность 14.01.01 –
акушерство и гинекология)
440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А.
Тел.: +7 (8412) 43-58-97
E-mail: russian_scif@sura.ru

«13» апреля 2021 г.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента Д.С. Ирышкова заверяю:

Начальник отдела кадров
ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Абрамова Ирина Сергеевна

«13» апреля 2021 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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»

Преждевременные роды являются важной медико-социальной проблемой и занимают ведущее место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности. Вопросы патогенеза, профилактики и лечения данного осложнения остаются открытыми. Последствия тяжелых расстройств, в связи с недоношенностью, снижают качество последующей жизни детей рождённых преждевременно. Кроме того, частота нарушений их физического и психосоматического здоровья является значимой проблемой в социально-экономическом плане.

Исследование Кокоевой Дианы Николаевны несомненно посвящено решению одной из важных задач современного акушерства – диагностике и прогнозированию преждевременных родов.

Диссертационная работа содержит материалы комплексного обследования 142 пациенток. В данном исследовании проведено детальное изучение клинико-anamnestических данных, а также течения беременности, родов и послеродового периода, состояния плодов и новорожденных. На основании полученных данных выявлены наиболее значимые критерии высокого риска развития преждевременных родов.

В рамках проспективного исследования выявлены особенности молекулярно-генетических механизмов реализации данного осложнения беременности. Используя набор современных методов, определены критерии, позволяющие расширить представление о роли факторов врожденного иммунитета в развитии преждевременных родов. Полученные данные показывают, что вероятность пролонгирования беременности,

зависит от сочетания локальной воспалительной реакции с дисбиотическими нарушениями.

Кроме того, в рамках изучения роли системного воспалительного ответа и оксидативного стресса в реализации преждевременных родов автором были выявлены маркеры, отражающие их развитие. Было показано значимое изменение уровня копийности митохондриальной ДНК как при спонтанных преждевременных родах, так и при преждевременных родах с преждевременным разрывом плодных оболочек. Оценена диагностическая эффективность этого показателя с помощью проведения ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0,87 с чувствительностью 77% и специфичностью 93% соответственно. Также автором установлена взаимосвязь между содержанием структурно-функционального белка митохондрий VDAC1 в плаценте и выраженностью окислительного стресса. Определение данных показателей может способствовать улучшению тактики ведения пациенток высокой группы риска.

Объективность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Клинические и научные данные обоснованы и подтверждены современными статистическими методами. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

Материалы исследования представлены в 11 научных публикациях, из них – 8 в рецензируемых журналах, определенных ВАК, результаты которых доложены на национальных форумах и конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует установленным требованиям.

Таким образом, данные представленные в автореферате, позволяют оценить диссертационную работу Кокоевой Дианы Николаевны «Диагностическое значение факторов врожденного иммунитета при преждевременных родах» как законченное научно-квалификационное исследование обладающее научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Саратовский государственный
медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
(специальность 14.01.01 –
акушерство и гинекология)

Салов Игорь Аркадьевич

«03» 04 2021 г.

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Телефон: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00

E-mail: meduniv@sgmu.ru

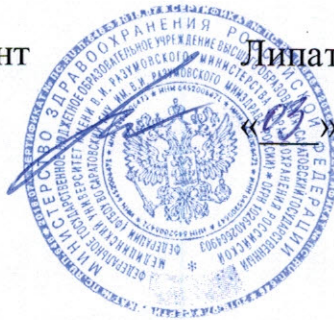
Подпись д.м.н., профессора Игоря Аркадьевича Салова «заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ высшего
образования «Саратовский государственный
медицинский университет
имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна



«03» 04 2021 г.