

## Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по 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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* научная концепция, включающая алгоритм прогнозирования и диагностики преждевременных родов, который позволит снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы;

*предложена* оригинальная научная гипотеза, состоящая в том, что определение качественного и количественного состава микробиоценоза влагалища в сочетании с локальной воспалительной реакцией в вагинальном отделяемом беременных позволит своевременно прогнозировать развитие преждевременных родов, тем самым улучшая тактику ведения беременных с данной патологией;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке и практике. Так в работе были исследованы особенности клинико-anamnestических данных и на основании выделенных факторов были сформированы группы беременных высокого риска. Были выявлены изменения микробиоценоза влагалища в виде дисбиотических нарушений в сочетании с локальной воспалительной реакцией. Также были показаны изменения в плаценте в виде повышения уровня белка внешней мембраны VDAC1. Кроме того, установлено, что данное осложнение беременности сопровождается корреляцией последнего с уровнем копийности митохондриальной ДНК в плазме периферической крови.

*введены* новые понятия, позволяющие своевременно диагностировать и прогнозировать преждевременные роды. На основании анализа клинико-anamnestической характеристики выделены факторы риска, что позволяет выделить когорту женщин для динамического наблюдения. Выявлена вероятность развития преждевременных родов на основании изучения качественного и

количественного состава микробиоценоза влагалища в сочетании с локальной воспалительной реакцией. Представлены особенности содержания белка внешней мембраны митохондрий VDAC1 в плаценте, которые могут указывать на потенциальную роль плаценты в активации системного воспалительного ответа. Проведено изучение уровня копийности митохондриальной ДНК в плазме крови и установлено значимое ее повышение при преждевременных родах, что определяет целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

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

*доказаны* положения, вносящие вклад в повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования развития преждевременных родов;

*применительно к проблеме диссертации результативно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, том числе специальных, таких как: оценка микробиоты влагалища методом «Фемофлор» и ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Определение уровней антиоксидантов: глутатионпероксидазы и каталазы, а также белка внешней мембраны митохондрий VDAC1 в образцах плаценты производились методом вестерн-блот. Измерение уровня копийности митохондриальной ДНК в плазме периферической крови было выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР);

*изложены* положения, идеи и доказательства, подтверждающие целесообразность проведения исследования факторов ассоциированных с повреждением клеточных структур, которые могут играть ключевую роль в реализации системного воспалительного ответа и влиять на реализацию преждевременных родов, а также в частности факторов врожденного иммунитета, регулирующих экспрессию генов, ассоциированных с данным осложнением;

*раскрыты* существенные проявления теории возникновения и развития преждевременных родов, обсуждены имеющиеся в литературе противоречия и выявлены новые проблемы, требующие проведения дальнейших исследований в этой области. Кроме того, выявлены новые диагностические подходы к прогнозированию развития преждевременных родов путем использования новых методик изучения уровня копийности митохондриальной ДНК, как основных патогенетических факторов клинических проявлений преждевременных родов;

*изучены факторы, влияющие на возникновение и развитие преждевременных родов. Доказана перспективность вышеизложенных методик с целью предикции данного осложнения беременности. Так, было показано, что к значимым факторам риска преждевременных родов следует относить: заболевания мочеполовой системы, внутриматочные инструментальные вмешательства, ранние потери беременности и преждевременные роды в анамнезе позволяют выделить группу риска по развитию преждевременных родов. Кроме того, в работе показано, что определение уровня копийности митохондриальной ДНК в периферической крови матери, может быть использовано в качестве неинвазивного предиктора при преждевременных родах. Было изучено содержание белка внешней мембраны митохондрий VDAC1 в плаценте, что позволяет выявить новые звенья патогенеза преждевременных родов. Также были изучены локальные факторы врожденного иммунитета в вагинальном отделяемом и обосновано их использование в качестве предикторов развития преждевременных родов;*

*проведена модернизация существующих алгоритмов обследования и ведения пациенток с угрожающими преждевременными родами.*

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

*разработаны и внедрены в практическую деятельность акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии диагностики и прогнозирования преэклампсии;*

*определены пределы и перспективы практического использования теории на практике, а в частности предложенного алгоритма ведения пациенток с угрожающими преждевременными родами, что позволит улучшить перинатальные исходы и предотвратить материнские осложнения;*

*создана система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения пациенток с преждевременными родами;*

*представлены методические рекомендации с учетом определения уровня копийности митохондриальной ДНК в периферической крови, которые позволят своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском развития преждевременных родов и провести комплекс терапевтических мероприятий;*

**Оценка достоверности результатов выявила:**

*результаты* получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

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

*идея базируется* на анализе практики и данных пациенток с преждевременными родами, а также на анализе результатов практической деятельности 1 акушерского отделения (заведующий – д.м.н., профессор В.Л. Тютюнник), Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов осуществлялось в лаборатории молекулярной генетики клеток (заведующий – д.б.н. Д.Ю. Трофимов). Молекулярное исследование проводилось в лаборатории митохондриальной медицины (заведующий – к.б.н., М.Ю. Высоких) отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

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

*установлено* качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике (Romero R. et al., 2014; Areia A.L. et al., 2019; Moore T.A. et al., 2018; Daskalakis G. et al., 2019; Abdel Ghany E.A. et al., 2016; Becker D.A. et al., 2019; Lee A.C. et al., 2019; Muñoz-Pérez VM. et al., 2019; Dutta E.H. et al., 2016; Müller-Rischart A.K. et al., 2013; Wu F. 2015; Menon R. 2014);

*использованы* современные методики сбора и обработки информации, хранения, анализа, статистической обработки клинического материала (при помощи электронных таблиц MSOfficeExcel, с использованием пакета прикладных программ), представленная выборка позволила четко сформулировать группы и выявить статистически значимые отличия.

#### **Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы научного исследования, поиске и мониторинге данных литературы по теме диссертации, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор

лично принимал участие в ведении пациенток, включенных в исследование, участвовал в сборе материала, получении, анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертационной работы, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования и получен патент.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Кокоевой Дианы Николаевны является научно-квалификационной работой 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 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

**Председатель комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор

Н.Е. Кан

**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, доцент

Н.К. Тетруашвили

доктор медицинских наук, профессор

А.И. Гус