

### Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, 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 Сарибековой Алёны Гарриевны на тему «Прогнозирование преждевременных родов на основании изучения маркеров системного воспаления», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. 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 для повышения диагностической ценности прогнозирования преждевременных родов следует использовать сочетанное определение уровня цитокинов (IL-6, IL-8) и внеклеточной ДНК (общей и фетальной) на различных сроках беременности: экстремально ранние преждевременные роды – IL-6 и IL-8 + общая внеклеточная ДНК; ранние и преждевременные роды – IL-6 и IL-8 + общая и фетальная внеклеточная ДНК; поздние преждевременные роды – IL-8 + общая и фетальная внеклеточная ДНК;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке и практике. Так в работе были исследованы особенности клинико-анамнестических данных и на основании выделенных факторов были сформированы группы беременных высокого риска. Было подтверждено,

что наибольшую значимость для диагностики преждевременных родов имеет определение уровней интерлейкинов-6 и -8 в периферической крови беременной женщины. Также были установлены пороговые уровни общей и плодовой внеклеточной ДНК, ассоциированные с развитием преждевременных родов на различных сроках беременности;

*введены* новые понятия, позволяющие своевременно диагностировать и прогнозировать преждевременные роды. На основании анализа клинико-anamnestической характеристики выделены факторы риска, что позволят выделить когорту женщин для динамического наблюдения. Выявлена вероятность развития преждевременных родов на основании определения уровней общей, фетальной внеклеточной ДНК и цитокинов (интерлейкина-6 и -8) в периферической крови.

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

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

*применительно к проблематике диссертации эффективно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе специальных, таких как: определение уровня общей и фетальной внеклеточной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) с помощью мультиплексного метода с использованием стандартной 8-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Assay на проточном лазерном иммуноанализаторе Bio-Plex 200 в плазме материнской крови;

*изложены* положения, идеи и доказательства, подтверждающие однонаправленное повышение содержания уровней цитокинов –

интерлейкинов-6 и -8 и внеклеточной ДНК, что отражает развитие системного воспалительного ответа при преждевременных родах;

*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 общей, фетальной внеклеточной ДНК и цитокинов (интерлейкина-6 и -8) в периферической крови, 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: самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды и следующие осложнения в I триместре беременности - угроза прерывания с формированием ретрохориальной гематомы, острая респираторная вирусная инфекция и бактериальный вагиноз;

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

**Значение полученных соискателем результатов 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 преждевременных родов;

*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 интерлейкинов-6, -8 и внеклеточной ДНК, как общей, так и плодовой в периферической крови беременной женщины, которые позволят своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском развития преждевременных родов и провести комплекс терапевтических мероприятий.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методов. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

*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 акушерского отделения (заведующий – д.м.н., профессор Н.Е. Кан), Молекулярно-генетическое исследование биологических образцов осуществлялось в лаборатории цитологии института трансляционной медицины (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

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

*установлены* качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике (Romero R. et al., 2020; Glover A.V., Manuck T.A., 2019; Pizzella S. et al., 2020; Cobo T. et al., 2020; Thain S. et al., 2020; Yang Q. et al., 2023; Jones E.O. et al., 2020; Choi S.R. et al., 2023; Areia A.L. et al. 2019; Stock S.J. et al., 2021; Gomez-Lopez N. et al., 2020; Gudnadottir U. et al 2022; Hallman M. et al., 2019; Menon R., Shahin H., 2021);

*использованы* современные методики сбора и анализа медицинской документации, сбора, хранения, анализа, обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Для статистической обработки данных и построения графических изображений использованы электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Анализ полученных данных, проведенный с помощью современных методов статистической обработки, позволяет сделать вывод о высокой достоверности полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участие в выборе темы научной работы, определении и постановке цели и задач исследования, разработке дизайна, систематизации данных литературы по теме диссертации и анализе клиничко-анамнестических данных, лично осуществлял обследование и ведение женщин на всех этапах беременности, родов и в послеродовом периоде. Автором производился забор биологического материала, а также интерпретация лабораторных результатов. Диссертантом проведен анализ

медицинской документации, обобщение и статистическая обработка данных, а также научное обобщение полученных результатов.

Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором лично подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, доцент



Тетруашвили Н.К.

доктор медицинских наук, профессор



Кан Н.Е.