

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения
«Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и
младенчества» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



«01»

2021г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Григушкиной Елены Владимировны на тему: «Прогнозирование исходов беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность выполненной работы

Привычное невынашивание беременности продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного акушерства и не имеет тенденции к снижению. Частота данного осложнения составляет от 2 до 5% всех беременностей. Этиология привычного невынашивания включает в себя множество факторов, однако примерно в 50% случаев потеря беременности происходит по непонятным причинам. В последнее время широко изучаются иммунологические механизмы повторяющегося прерывания беременности. Беременность является чрезвычайно сложным иммунологическим процессом. Во время беременности с самых ранних сроков различные клетки иммунной системы создают особое микроокружение для поддержания полуаллогенного плода. Важную роль в данных механизмах играют клетки врожденного иммунитета, в частности макрофаги и моноциты. Согласно установившейся

иммунологической теории, макрофаги при поддержании нормальной беременности дифференцировка макрофагов смещается в сторону противовоспалительного ответа с выработкой соответствующих цитокинов. Тогда как, дисбаланс в сторону классически активированных моноцитов и выработка ими провоспалительных цитокинов значительно увеличивает риск потери беременности с ранних сроков или развития осложнений, таких как преждевременные роды.

Таким образом, изучение особенностей репрограммирования моноцитов периферической венозной крови у женщин с привычным невынашиванием имеет большое значение для клинической медицины, поскольку позволит выявить новые звенья патогенеза данного осложнения беременности и найти новые точки приложения для медикаментозной коррекции данной патологии.

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

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений.

Автором установлены изменения в дифференцировке моноцитов периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием, проявляющиеся преобладанием дифференцировки моноцитов в M1 популяцию и недостаточностью M2 моноцитов, дисбалансом выработки про- и противовоспалительных цитокинов моноцитами крови.

Соискателем установлен факт, что в зависимости от исходов беременности у женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием при прерывании беременности в сроке до 22 недель и преждевременных родах отмечается снижение IL-10+ и IL-4+ моноцитов периферической венозной крови.

Диссертантом впервые определено, что экспрессия STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием

характеризуется повышением экспрессии STAT3 в моноцитах в данной группе женщин. Также впервые было выявлено, что супернатанты 24-часовых культур моноцитов, полученных от женщин с физиологической беременностью и женщин с привычным невынашиванием угнетают экспрессию STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности.

Григушкина Е.В. впервые предложила прогнозировать прерывание беременности до 22 недель гестации по определению относительного содержания IL-10-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови в первом триместре беременности.

Диссертантом впервые предложено прогнозировать преждевременные роды у женщин с привычным невынашиванием по определению относительного содержания IL-4-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови в сроки беременности 5-12 недель.

Достоверность полученных результатов

Достоверность научных положений и выводов объективна и не вызывает сомнений. Полученные автором результаты статистически обработаны при помощи пакета современных прикладных программ. Результаты исследования наглядно представлены в виде таблиц и рисунков.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Уточнены наиболее значимые в настоящее время факторы риска развития угрозы прерывания в I триместре у женщин с привычным невынашиванием.

Разработан новый способ прогнозирования самопроизвольного прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-10+ моноцитов (Патент РФ №2751419, 2021). Разработан новый способ прогнозирования

преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-4+ моноцитов (Патент РФ №2755269, 2021).

Полученные автором результаты, безусловно, имеют важное теоретическое и практическое значение.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе женских консультаций, гинекологических и акушерских стационаров. Материалы исследования рекомендуются для использования в учебном процессе ординаторов и врачей по специальности «акушерство и гинекология».

Принципиальных замечаний к оформлению, содержанию, стилю написания работы нет. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Обращает на себя внимание достаточно широкая апробация результатов, полученных в ходе исследования, на научно-практических конференциях различного уровня.

Основные научные положения исследования опубликованы в 17 печатных работах, в том числе 7 – в журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций. Получено два патента РФ на изобретения.

В ходе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какими критериями Вы руководствовались при постановке диагноза привычное невынашивание беременности?
2. Чем на Ваш взгляд может объясняться факт снижения *in vitro* экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненной беременностью под воздействием супернатантов 24-

часовых культур моноцитов женщин не только с привычным невынашиванием беременности, но и женщин с физиологической беременностью?

3. С чем связано угнетение экспрессии STAT3 моноцитами женщин с неосложненной беременностью под воздействием 24-часовых культур моноцитов женщин с привычным невынашиванием беременности, которые по данным Вашего исследования демонстрируют, напротив, повышенную экспрессию моноцитами мРНК STAT3, являющуюся проявлением провоспалительного иммунного ответа?

Следует отметить, что данные вопросы не умаляют достоинств диссертационной работы и были заданы в качестве дискуссии.

Заключение

Диссертационная работа Григушкиной Елены Владимировны на тему «Прогнозирование исходов беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны и доктора медицинских наук, профессора, Сотниковой Натальи Юрьевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научно-практической задачи раннего прогнозирования исходов беременности на основании особенностей репрограммирования моноцитов периферической крови у женщин с угрозой прерывания в ранние сроки и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

По актуальности темы исследования, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов научная работа

Григушкиной Елены Владимировны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 20.03.2021г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Григушкина Елена Владимировна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №14 от « 30 » ноября 2021г.)

Заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

Мелкозерова Оксана Александровна

подпись Мелкозеровой О.А. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздрава России
к.м.н.



Бычкова С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России).

Адрес: 620028, Российская Федерация, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Репина, 1;

тел. +7 (343) 371-87-68;

e-mail: omm@niiomm.ru web: <http://www.niiomm.ru>