

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны на диссертационную работу Григушкиной Елены Владимировны на тему: «Прогнозирование исходов беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.1.010.01 по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Среди важнейших проблем современного акушерства одно из ведущих мест занимает невынашивание беременности, частота которого составляет до 20% от всех желанных беременностей. На долю привычного невынашивания (ПНБ) в данной группе приходится от 2 до 5%. Несмотря на многочисленные мировые исследования, современные методы диагностики и лечения, частота данного осложнения не имеет тенденции к снижению. Известно множество причин, приводящих к невынашиванию беременности, включающие генетические, анатомические, эндокринные причины, инфекционный фактор, нарушение системы гемостаза; мужской фактор, однако в половине случаев этиология остается неясной.

Согласно современным представлениям, важную роль в патогенезе привычного невынашивания играет система врожденного иммунитета. Неотъемлемой частью данного звена иммунитета являются моноциты, способные в зависимости от условий вырабатывать как провоспалительные так и противовоспалительные цитокины, тем самым влияя на дальнейшее развитие беременности. Однако исследований по изучению особенностей дифференцировки моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ ранее не проводилось.

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы, работа является актуальной как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и представляет научный и практический интерес. Поставленные задачи раскрывают основные направления проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логичны и полностью соответствуют цели и задачам научной работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Материалы, представленные в диссертации, основаны на достаточном объеме проведенных исследований: проведено анкетирование 353 женщин, клинически обследованы 165 пациенток, иммунологические показатели оценены у 88 беременных. Данное количество наблюдений позволило провести глубокий статистический анализ с использованием современных иммунологических и статистических методов. Полученные данные всесторонне проанализированы автором и сопоставлены с данными современной мировой литературы. Практические рекомендации сформированы четко и удобны в применении. Полученные результаты опубликованы в 17 печатных работах, из них 7 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Научная новизна исследования

Новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. Автором представлены изменения в дифференцировке моноцитов периферической венозной крови у пациенток с угрозой прерывания на ранних сроках и

привычным невынашиванием, заключающиеся в преобладании дифференцировки моноцитов в М1 популяцию и недостаточности М2 моноцитов, а также дисбалансом выработки про- и противовоспалительных цитокинов моноцитами крови. Также впервые выявлено, что у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием, у которых беременность завершилась прерыванием до 22 недель гестации или преждевременными родами, отмечается снижение IL-10 и IL-4-продуцирующих моноцитов.

Григушкина Е.В. впервые отметила повышение экспрессии STAT3 у пациенток с угрозой прерывания и привычным невынашиванием. Кроме этого, экспериментально впервые выявлено угнетение экспрессии STAT1 и STAT3 моноцитами пациенток с физиологической беременностью под влиянием супернатантов 24-часовых культур моноцитов пациенток с неосложненной беременностью и с привычным выкидышем.

Диссертантом предложено прогнозировать прерывание беременности до 22 недель гестации у пациенток с угрозой прерывания и привычным невынашиванием по определению содержания в периферической венозной крови относительного содержания IL-10-продуцирующих моноцитов, на что получен соответствующий патент на изобретение.

Автором предложено прогнозировать преждевременные роды у пациенток с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием по определению относительного содержания IL-4-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови в первом триместре беременности, на данный способ также получен соответствующий патент на изобретение.

Практическая значимость полученных результатов

Проведенное диссертационное исследование представляет научно-практическую ценность. Автором уточнены наиболее значимые в настоящее время факторы риска развития угрозы прерывания в ранние сроки у

пациенток с привычным невынашиванием. Автором уточнены патогенетические механизмы угрожающего выкидыша в первом триместре у женщин с ПНБ. На основании полученных данных Григушкиной Е.В. были разработаны новые способы прогнозирования исходов беременности у пациенток с угрозой прерывания и привычным невынашиванием, получены патенты на изобретения.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Григушкиной Е.В. построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, который включает в себя 205 источников, в том числе 72 отечественных и 133 зарубежных. Материалы диссертации изложены на 156 страницах машинописного текста, дополнены 39 таблицами и 17 рисунками.

В литературном обзоре подробно представлены данные об основных причинах привычного невынашивания беременности, а также о роли иммунологических факторов, в частности системы врожденного иммунитета, при данной патологии. Обзор литературы подтверждает актуальность темы диссертации и состояние изучаемой проблемы в мировых рамках.

Глава «Материалы и методы» содержит описание групп исследования, критерии включения и исключения, методики и техники выполнения используемых методов исследования.

Особого внимания заслуживают главы собственных исследований. В третьей главе «Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп» обращает на себя внимание подробное изучение факторов риска развития угрозы прерывания у женщин с привычным невынашиванием. Проведено уточнение наиболее важных факторов риска в настоящее время у данной

группы пациенток. Соискатель провел детальный анализ течения и исходов беременности, состояние новорожденных у женщин исследуемых групп.

В четвертой главе автором уточнены новые патогенетические механизмы развития угрозы прерывания ранних сроков при привычном невынашивании, заключающиеся в преобладании дифференцировки моноцитов в популяцию с провоспалительными функциями и недостаточности моноцитов с противовоспалительными свойствами. Кроме этого, выявлены особенности дифференцировки моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ в зависимости от исхода настоящей беременности. Полученные результаты позволяют предложить новые способы прогнозирования прерывания беременности до 22 недель гестации и преждевременных родов у женщин с ПНБ. Выводы выполненного исследования являются достоверными и обоснованными и полностью раскрывают поставленные задачи.

Диссертация оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертациям. Материалы исследования широко представлены на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 7 работ в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую ценность данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Григушкиной Елены Владимировны на тему «Прогнозирование исходов беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе», представленная на

соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по выявлению новых звеньев патогенеза угрожающего выкидыша при привычном невынашивании, разработке новых способов прогнозирования исходов беременности у женщин с угрозой прерывания и ПНБ, что имеет важное значение для акушерства и гинекологии. Диссертационная работа 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 учёной степени кандидата медицинских наук, а автор Григушкина Елена Владимировна достойна присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

профессор кафедры акушерства и гинекологии

педиатрического факультета

ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский

университет им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

3.1.4. Акушерство и гинекология

Шалина Раиса Ивановна

Подпись профессора Шалиной Р.И. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

29.11.2021

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-14-22. e-mail: rsmu@rsmu.ru