

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Зуева Владимира Михайловича на диссертацию Дамировой Кемер Фирудин  
кызы: «Иммуноцитохимические маркеры привычного невынашивания  
беременности», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.4.Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – медико-социальная проблема, признанная современной эпидемией с тенденцией к росту потерь во всем мире ежегодно на 15,0-20,0%, в том числе – в развитых странах.

В Российской Федерации (РФ) диагноз ПНБ устанавливается после двух самопроизвольных потерь беременности, в европейской системе – трёх. В 2015 г. Международная Ассоциация акушеров-гинекологов (FIGO) признала российскую точку зрения в верификации ПНБ более эффективной.

Сложившиеся представления о причинах привычного выкидыша – хромосомные аномалии, возраст супружеских пар, семейная предрасположенность, иммунологические факторы; инфекции, передаваемые половым путем; наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза не отражают всех аспектов генеза этой многофакторной проблемы.

Решение проблемы снижения повторных репродуктивных потерь, причины которых практически в половине случаев остаются неясными, представляется в изучении ключевых механизмов нарушения взаимодействия матери и эмбриона с позиций достижений цитогенетики и иммуногенетики.

Формирование иммунотолерантности матери и плода вероятно только при физиологическом иммунном ответе, позволяющем избегать повреждения тканей.

Эпидемиологические и генетические исследования приводят данные о взаимосвязи иммунологических нарушений с привычным выкидышем, однако роль aberrантной индукции рTreg малоизучена.

Микроокружение шейки матки состоит из иммунных клеток и специфической микробиоты, модулирующей локальные иммунные реакции.

Анализ концепций взаимодействия микробиоты и иммунной системы, открывающий новые возможности для профилактики повторных потерь беременности, представляется наиболее актуальным при персистенции высокоонкогенных штаммов ВПЧ.

В связи с этим, выбор темы диссертации Дамировой Кемер Фирудин кызы обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Дамировой Кемер Фирудин кызы, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положения, заключения и выводы. Обследованы 59 беременных с ПНБ в анамнезе и 57 здоровых беременных, наблюдавшихся и родоразрешенных в клиниках в ГКБ им. С.С.Юдина, ГКБ им. Н.И. Пирогова Филиал «Родильный дом №25».

Автором подробно изучены данные акушерского, экстрагенитального анамнезов, особенности течения беременности обследованных пациенток, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, произведена оценка риска развития повторных репродуктивных потерь.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием системы «Statistica 10»

((StatSoft, США). Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов ввиду несоответствия данных нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка). Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования**

Представлены характеристики вагинальной микробиоты женщин с ПНБ и клеточного состава эндоцервикса, наиболее выраженные при ВПЧ-ассоциированных изменениях.

Обоснована целесообразность комплексного использования молекулярно-биологических методов для оценки активности клеточной пролиферации и противоонкогенного потенциала эндоцервикса, дисбаланс которых повышает риск повторного невынашивания и неопластической трансформации шейки матки.

Представлена необходимость исследования локального иммунного профиля эндоцервикса женщин с НБ, позволяющего судить об объеме лечебно-реабилитационных мероприятий.

Разработанный алгоритм ведения женщин с ПНБ предусматривает оценку пролиферативной активности эндоцервикса (жидкостная цитология, иммуноцитохимическое исследование экспрессии мРНК и ми-РНК), особенно при ВПЧ-ассоциированных цервикальных изменениях, локального иммунного статуса (Th17/Th1, CD4+ Treg) и гормонорецепции (мРНК).

Разработанная математическая модель определяет выбор персонифицированной тактики при различном риске (высокий, низкий) повторного выкидыша.

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Дамировой Кемер Фирудин кызы имеют значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма обследования пациенток с ПНБ в анамнезе.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста. План построения диссертации традиционный: введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе включены таблицы и наглядный иллюстративный материал. Литературный обзор составлен на основании изучения 161 источника. Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций.

Автор описывает проблемы в диагностике этиологии и патогенеза рецидивирующих репродуктивных потерь на сегодняшний момент. Подробно освещает вопросы влияния биоценоза влагалища с развитием иммунологических осложнений и, как результат, и снижение «толерантности» организма матери к плоду, анализирует литературные данные о частоте осложнений у данного контингента женщин. Также оценивается влияние ВПЧ-персистенции на исходы беременностей. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основная цель исследования – улучшение прогнозирования, ранней диагностики и повышение эффективности лечения привычного невынашивания беременности. Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывает сомнений.

Во 2-ой главе изложен клинический материал. Всего под наблюдением находилось 116 беременных, разделенные на две группы - 59 женщин с ПНБ в анамнезе неуточненного генеза и 57 здоровых, которые составили группу контроля. Подробно описаны методы исследования, результаты сведены в несколько таблиц и диаграмм.

В 3 главе подробно описан сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациенток с ПНБ и здоровых женщин. Продемонстрирована преимущественная сопоставимость по основным анализируемым признакам.

Выявленная вероятность инфицирования шейки матки определяла высокая частота рецидивирующих вагинитов, урогенитальных инфекций, особенно – генитального герпеса, низкой приверженности барьерной контрацепции.

Раздел 4 посвящен результатам собственных инструментально-лабораторных исследований, в т.ч. высокочувствительных. Соискателем отмечены статистически значимые различия в показателях исследований в группе с ПНБ по сравнению со здоровыми: повышенный уровень pH отделяемого влагалища, нарушения микробиоценоза, персистенция ВПЧ ВР, аномальные заключения цитограмм шейки матки, иммунорегуляторный дисбаланс в эндоцервиксе со сдвигом лимфоцитов в сторону провоспалительных Th17/Th1 и снижение толерантных к плоду CD4+ Treg, нарушение процесса клеточной пролиферации – гиперэкспрессия в эндоцервиксе мРНК p16, Ki-67, BCL-2, снижение в эндоцервиксе экспрессии генов, кодирующих PGR-A (только в группе с привычным выкидышем), и противоонкогенных миРНК-145, -34a.

В главе 5 разработана математическая модель персонифицированного риска повторного выкидыша и прогрессирования заболеваний шейки матки. Методом логистической регрессии построена математическая модель прогноза повторного выкидыша на основании лабораторных параметров с определением  $\beta$ -стандартизированного коэффициента регрессии и его доверительной вероятности  $p$ .

На первоначальном этапе построения модели отсечены факторы, не имеющие прогностической ценности, втором – выбраны статистически значимые, частота которых у женщин с ПНБ оказалась выше, чем в контроле (молекулярно-биологические маркеры). Эффективность прогностической модели оценивали с помощью построения ROC-кривой. Показатели AUC (площади под кривой) указывают на очень хорошее и отличное качество модели. Определение степени риска (высокая, низкая) подводит к

персонифицированной тактике ведения женщин с ИНБ. Разработка математической модели персонифицированного риска повторного выкидыша и прогрессирования заболеваний шейки матки позволяет определить тактику ведения женщин с ИНБ.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате кратко, но четко изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 6 опубликованных работах, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных журналах и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Дамировой Кемер Фирудин кызы на тему: «Иммуноцитохимические маркеры привычного невынашивания беременности» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства – улучшение прогнозирования, ранней диагностики и повышения эффективности лечения привычного невынашивания беременности вне и во время беременности. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 29.05.2017 г. №650; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от

20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства  
и гинекологии №1

Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения