

ственного
«Научно-
ушерства,
.О. Отта»,

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической значимости докторской диссертации Пекаревой Евгении Олеговны на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия развития акушерства характеризуются значительным увеличением частоты оперативного родоразрешения. Так, только за последние 17 лет, частота операций кесарева сечения в России возросла с 250,7 тыс. до 417,3 тыс. Данный тренд ассоциирован с комплексом тяжёлых акушерских осложнений, являющихся, в том числе причиной материнской смертности. В Российской Федерации возрастает частота разрывов матки, в том числе, вне стационарных условий. Гнойно-септические осложнения, после кесарева сечения, являются актуальной

научно-практической проблемой и занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности и не имеют тенденции к снижению. Их частота после кесарева сечения, по сравнению с самопроизвольными родами, выше более чем в 5 раз. При этом, например, эндометрит, после абдоминального родоразрешения, имеет более тяжелое течение. На сегодняшний день недостаточно научно обоснована стратегия способов родоразрешения беременных с рубцом на матке после кесарева сечения можно. В России частота влагалищных родов у пациенток с рубцом на матке не превышает 1,5%. Назрела острая необходимость в научных исследованиях в области акушерства и гинекологии, направленных изучение новых способов оптимизации репаративных процессов миометрия и разработку тактики самопроизвольного родоразрешения после кесарева сечения.

Перспективным и малоизученным современным направлением фундаментальных исследований, в области регенерации тканей после оперативных вмешательств, в том числе кесарева сечения, является использование мезенхимальных стromальных клеток, полученных из пуповинной ткани (МСКПТ), обладающих низкой иммуногенностью, отсутствием онкогенности и легким контролем качества. В последние годы большое количество исследований показало, что терапевтический эффект МСК связан с секрецией внеклеточных носителей (экзосом). Данные биологически активные субстанции обладают способностью стимулировать пролиферацию клеток, индуцировать миграцию стволовых клеток, улучшать репарацию ткани, а также уменьшать воспаление и боль, что делает их наиболее привлекательными для применения в акушерской практике с целью восстановления миометрия и эндометрия после хирургического вмешательства.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Пекаревой Е.О., посвященная экспериментальному и клиническому применению клеточных технологий в акушерской практике с целью повышения частоты самопроизвольных родов с рубцом на матке и снижения гнойно-

септических осложнений в послеродовом периоде, является весьма актуальной и имеет важное теоретическое и практическое значение.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

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

Экспериментальный этап диссертационного исследования выполнен в рамках соглашения о сотрудничестве между Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России и Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук. Автором впервые была создана модель, позволяющая оценить регенеративные эффекты применения продукта, полученного из пуповины человека, и содержащего внеклеточные носители, у экспериментальных животных с рубцом на матке.

Клинический этап диссертационного исследования выполнен в ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», где впервые в акушерской практике, проведено интраоперационное введение продукта, полученного из пуповины и содержащего внеклеточные носители (экзосомы), в область разреза нижнего сегмента с целью улучшения

репарации тканей и профилактики инфекционно-воспалительных послеродовых осложнений у женщин.

Автором получены морфологические данные, подтверждающие формирование полноценного рубца миометрия после кесарева сечения в условиях применения клеточных технологий. После чего была обоснована целесообразность применения данной технологии в ходе первого кесарева сечения для последующего самопроизвольного родоразрешения и снижения частоты повторного кесарева сечения.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Пекаревой Евгении Олеговны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. Результаты проведенного исследования демонстрируют более высокую эффективность интраоперационного использования клеточных технологий по сравнению с традиционным ведением послеродового периода. Отмечено отсутствие гнойно-септических осложнений, значимое увеличение толщины рубца как по данным МРТ, так и УЗИ органов малого таза.

Одним из значимых результатов данного диссертационного исследования является увеличение частоты самопроизвольного родоразрешения у пациенток, с введенными в ходе первого кесарева сечения экзосомами мезенхимальных стромальных клеток, до 71,4%, что в 8,16 раза больше по сравнению с женщинами из группы ретроспективного анализа.

Особого внимания заслуживают результаты морфологического исследования, как самих рубцов миометрия после абдоминального родоразрешения, так и границы между рубцом и миометрием у пациенток с примененными клеточными технологиями. Автором была отмечена меньшая численная плотность нейтрофилов, тучных и дегенерирующих клеток в миометрии пациенток после применения данной технологии.

Результаты данного диссертационного исследования позволяют автору предложить новый конкретный алгоритм применения клеточных технологий

в акушерской клинике. Он предусматривает интраоперационное введение оригинального продукта пуповинного происхождения, содержащего внеклеточные элементы, первородящим женщинам, мотивированным на самопроизвольные роды.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, подтверждается на основании анализа экспериментальных данных, полученных от 342 лабораторных животных, которым вводили экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения, как в интактную матку, так и в область швов маточных рогов после абдоминального родоразрешения.

Обоснованность и достоверность результатов подтверждается и анализом включенных в клиническую часть диссертационного исследования 760 беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения. Из них, 60 родильницам, с оперированной маткой после абдоминального родоразрешения, впервые в акушерской практике проведено интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения. В ходе исследования использовались методы световой и люминесцентной микроскопии с применением морфометрического анализа.

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «Graph Pad Prism 6» (Graph Pad Software, USA). При описании количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных соответствует сформулированной цели и поставленным задачам, что позволяет говорить о

достоверности результатов и обоснованности выводов. Выводы логично вытекают из поставленных задач, обосновывают положения, выносимые на защиту.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование является завершенным. Диссертация построена по традиционному плану, изложена литературным языком на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 59 рисунками и микрофотографиями. Список литературы представлен 241 источником, из которых 170 в зарубежных изданиях. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и вытекают из изложенных данных, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Следует отметить хороший литературный язык диссертационной рукописи, продуманность и логичность дизайна исследования, огромную трудосмкость проведенной работы. Глубокий клинический анализ полученных результатов характеризует автора как высококвалифицированного акушера-гинеколога.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеется некоторая несогласованность применения терминов, в том числе, касающихся внеклеточных структур. В ряде случаев диссертант не делает различий между отдельными субклассами внеклеточных везикул, в частности экзосом и микровезикул, предполагая, вероятно, схожесть их биологических эффектов, несмотря на различия в механизмах образования и морфологии. Вероятно, целесообразно в обсуждении результатов работы подробнее остановиться на механизмах их влияния на регенеративные процессы миометрия.

Рекомендации по внедрению результатов и выводов диссертационной работы в практику

Полученные результаты используются в учебном и научно-исследовательском процессах на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанный, на основании экспериментальных и клинических данных, алгоритм абдоминального родоразрешения внедрен в научно-прикладную деятельность лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова», в клиническую деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр».

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ, оформлен грамотно, является кратким отражением диссертации. В нем в полной мере раскрыта актуальность, научная и практическая значимость проведенного исследования.

Автореферат содержит достаточное количество иллюстрированного материала, который наглядно демонстрирует полученные результаты. Замечаний к содержанию и оформлению нет.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов исследования, рекомендованных ВАК РФ, и 3 - в международных изданиях, включенных в систему Web of Science или Scopus.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Пекаревой Евгении Олеговны на тему: «Клинико-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной для акушерства и гинекологии научной проблемы – повышение частоты самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения с помощью применения клеточных технологий, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертация по своей актуальности, степени новизны, практической значимости, объему выполненных исследований, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в опубликованных работах полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Пекарева Е.О. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертация, автореферат и отзыв о научно-практической значимости диссертации Пекаревой Е.О. «Клинико-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения», обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и

репродуктологии имени Д.О. Отта» (от «29» марта 2023 г., протокол №3).

Ведущий научный сотрудник
отдела акушерства и перинаты
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.С.
доктор медицинских наук

Заведующий отдела иммунологи
и межклеточных взаимодействий
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.С.
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки

Подпись доктора медицины
доктора медицинских наук
«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.С.
кандидат медицинских наук


«29» марта 2023 г.
Федеральное государственное
исследовательский институт
имени Д.О. Отта»
Адрес организации: 19901
Телефон: +7 (812) 679-55-51
Адрес электронной почты: jagmail@ott.ru