

## ОТЗЫВ

на автореферат 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 работы не вызывает сомнения, ведь повторная беременность у пациенток с рубцами на матке представляет определенную угрозу для здоровья матери и плода. Формирование рубца на матке у подавляющего большинства женщин связано с перенесенным абдоминальным родоразрешением. На сегодняшний день, по-прежнему не представляется возможным точно определить - в каких случаях самопроизвольное родоразрешение беременных с рубцом на матке после кесарева сечения будет безопасным для матери и плода. При этом доказано, что риск материнской заболеваемости и смертности при самопроизвольном родоразрешении при наличии рубца на матке после кесарева сечения значительно ниже, чем при повторной операции. Стратегия влагалищных родов у пациенток с рубцом на матке позволяет уменьшить и риск неонатальных респираторных заболеваний. Поэтому во всем мире продолжается активный поиск методов улучшения репаративных свойств миометрия после перенесенного абдоминального родоразрешения, чтобы обеспечить пациентке в будущем безопасную возможность самопроизвольных родов при наличии рубца на матке. Применение в данной области клеточных технологий, которые сегодня приобретают особую актуальность, может решить не только медицинскую, но и серьезную социально-демографическую проблему.

Научная новизна заключается в установлении особенностей течения беременности и вагинальных родов у крыс с рубцом на матке в условиях применения клеточных технологий. Впервые продемонстрировано понимание механизма действия экзосом в тканях миометрия, продемонстрирована длительность их нахождения не более 8 суток в тканях лабораторных животных и отсутствие летальности на фоне применения клеточных технологий на I экспе-

риментальном этапе. Это сделало возможным их введение в ходе абдоминального родоразрешения в клинической практике для улучшения процессов репарации миометрия и снижения случаев гнойно-септических осложнений как в эксперименте, так и в клинике. Автором получены морфологические данные о формировании полноценного рубца миометрия после кесарева сечения в условиях применения клеточных технологий.

**Практическая значимость** работы безусловна, поскольку в ней определена стратегия и тактика применения клеточных технологий, включающая интраоперационное ведение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК) пуповинного происхождения в область шва нижнего сегмента матки. Продемонстрированы высокие показатели (71,4%) самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после применения клеточных технологий на фоне достоверного снижения частоты послеродовых гнойно-септических осложнений у женщин, которые были родоразрешены путем повторной операции КС с введением ЭМСК в анамнезе, что доказано на основании клинических данных, лабораторной диагностики, а также данных инструментальных обследований (гистероскопия, МРТ). Кроме того, представлен план обследования пациенток с применением клеточных технологий в рамках предгравидарной подготовки. Представлены морфологические доказательства лучшей структурной организации миометрия в области послеоперационного рубца у пациенток после введения экзосом по сравнению с пациентками без применения клеточных технологий.

Полученные результаты могут быть использованы в учебном и научно-исследовательском процессах в медицинских ВУЗах на кафедрах акушерства и гинекологии. 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».

**Обоснованность и достоверность диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования базируются на большом объеме экспериментального и клинического материала: создана экспериментальная модель кесарева сечения у 342 лабораторных животных, с введением 153 крысам из этого числа ЭМСК; проанализировано течение беременности родов и послеродового периода у 760 пациенток, из них 60 пациенткам интраоперационно введено 500 мкл экзосом, с последующей проспективной предгравидарной оценкой полноценности рубца миометрия. В клинической практике автором проведена оценка течения беременности и родов, материнских и перинатальных исходов, выполнения УЗИ и гистероскопии на предгравидарном этапе, статистическая обработка данных, интерпретация и опубликование основных результатов диссертационного исследования.

По теме данной докторской диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 12 статей – в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов исследования, рекомендованных ВАК РФ. Имеется 3 публикации в международной печати.

Результаты проведенного исследования неоднократно доложены и обсуждены на национальных и Всероссийских конгрессах с международным участием, а так же на XXII-XXIII Всероссийских научно-образовательных форумах «МАТЬ И ДИТЯ» (Москва, 2021-2022).

Автореферат написан традиционно, полностью отображает диссертационное исследование. Язык изложения грамотный, литературный. Визуальный ряд обогащен таблицами и рисунками, значительно улучшающими восприятие материала. Замечаний нет.

### **Заключение**

Представленный автореферат демонстрирует, что диссертационная работа Пекаревой Евгении Олеговны на тему «Клинико-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения» по научным целям, полученным результатам является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной для

акушерства и гинекологии научной проблемы, связанной со снижением частоты повторного кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения и профилактике инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню выполнения исследования, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ 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, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Директор федерального государственного  
бюджетного учреждения «Ивановский  
научно-исследовательский институт материнства  
и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н, проф. Малышкиной

Ученый секретарь ФГБУ  
«Ив НИИ М и Д им. В.Н. Гор  
Минздрава России  
к.м.н.

153045, г. Иваново  
Телефон: 8(4932)  
E-mail: ivniimi@

23.03

## ОТЗЫВ

на автореферат 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 работы не вызывает сомнения, так как преимущество самопроизвольных родов перед абдоминальным родоразрешением заключается в первую очередь в снижении материнских осложнений и в улучшении перинатальных исходов. На протяжении последнего десятилетия, гнойно-септические заболевания в акушерской послеродовой клинике занимают IV место среди причин материнской смертности и, к сожалению, не имеют тенденции к снижению (Баринов С.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Чуловский Ю.И., Грицюк М.Н., 2021; Радзинский В.Е., 2017). Частота инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения по сравнению с самопроизвольными родами более чем в 5 раз выше (Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M., 2018). При этом эндометрит после абдоминального родоразрешения имеет более тяжелое течение с развитием гнойно-септических осложнений (Баринов С.В., Лазарева О.Л., Шкабарня Л.Л., Савкулич В.Е., Сычева А.С., Тирская Ю.И., Хорошкин Е.А., Кадцына Т.В., Медяникова И.В., Чуловский Ю.И., Безнощенко Г.Б., 2020).

### Научная новизна диссертации

В диссертационной работе показано, что применение МСК и секреторных продуктов их жизнедеятельности – экзосом – впервые осуществлено в акушерской практике, что открыло совершенно новые горизонты для их применения. Клиническому этапу предшествовал экспериментальный, во время которого впервые была создана модель кесарева сечения на фоне многоплодной беременности у мелких экспериментальных животных, после применения у ко-

торых ЭММСК была доказана возможность вагинального родоразрешения при достоверно большем количестве помета и отсутствии летальности. После абдоминального родоразрешения экзосомы мезенхимальных стромальных клеток визуализировались в тканях лабораторных животных при световой люминесцентной микроскопии в месте введения не менее 8 суток. В акушерской практике проведено интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область разреза нижнего сегмента не только для улучшения репарации тканей и успешных повторных самопроизвольных родов, но и для профилактики инфекционно-воспалительных послеродовых осложнений. Автом получены морфологические данные о формировании полноценного рубца миометрия в условиях применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения. Применение экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения показано в ходе первого кесарева сечения для последующего самопроизвольного родоразрешения и для снижения частоты повторного кесарева сечения, а значит и в качестве возможного пути снижения материнской смертности.

**Практическая значимость работы безусловна, поскольку пациентки с экзосомной поддержкой достоверно значимо чаще рожали самопроизвольно по сравнению с группами без их введения в ходе предшествующего кесарева сечения. Вот почему на современном этапе назрела настойчивая необходимость в поиске новых методов повышения эффективности репарации миометрия после перенесенных манипуляций и операции, чтобы спустя 2-3 года интергенетического интервала женщины с рубцом на матке после кесарева сечения могли родить самопроизвольно. Внеклеточные везикулы, в том числе экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, являясь межклеточными коммуникаторами, показали свою перспективность в плане улучшения репарации тканей за счет уникальных механизмов взаимодействия и обмена белковым материалом. Клиническое использование экзосом для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родораз-**

решения и понимание механизма действия экзосом представляется крайне важным для улучшения процессов репарации альтерированного миометрия и снижения частоты последующего кесарева сечения за счет самопроизвольных родов у пациенток с рубцом на матке.

**Достоверность полученных результатов** диссертационной работы Пекаревой Е.О. базируется на достаточном объеме полученных клиничко-лабораторных, морфологических и инструментальных исследований, применением современного оборудования, длительностью наблюдения, самым современным статистическим анализом собственных данных.

Автореферат написан грамотно, литературным языком, лаконично, аргументировано, полностью отражает диссертационное исследование. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично. 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. Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на II Национальном конгрессе по регенеративной медицине с международным участием (Москва, 2015), X – XII и XIV международных конгрессах по репродуктивной медицине (Москва, 2016-2018, 2020), XXVII- XXVIII Всероссийских конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2021-2022). XXII-XXIII Всероссийских научно-образовательных форумах «МАТЬ И ДИТЯ» (Москва, 2021-2022).

### **Заключение**

Диссертационная работа Е.О. Пекаревой «Клиничко-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения» является логичным, законченным, самостоятельным исследовани-

ем, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426), а Пекарева Евгения Олеговна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства  
и гинекологии им. В.С. Груздева Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Искаревой 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 проблемы**

Актуальность проведенного исследования обусловлена высокой распространенностью абдоминального родоразрешения и нерешенностью вопроса о критериях допуска пациентки с рубцом на матке к вагинальным родам. В настоящее время происходит смена современной парадигмы в плане повторного абдоминального родоразрешения у этих пациенток. В структуре показаний для повторного кесарева сечения рубец на матке занимает первое место. Между тем, повторная беременность у этих пациенток представляет угрозу, как для здоровья матери, так и плода (Li Z., 2020). В современном акушерстве рубец на матке после кесарева сечения, безусловно, является патологическим состоянием, которое осложняет течение беременности, родов и послеродового периода (Курцер М.А., 2022). До настоящего времени не представляется возможным точно определить, каким беременным с рубцом на матке после кесарева сечения можно предложить безопасное самопроизвольное родоразрешение. В разных странах этот показатель варьирует от 13 до 50%. В Российской Федерации частота вагинальных родов у пациенток с рубцом на матке не превышает 1,5% (Шмаков Р.Г., 2019).

### **Научная новизна исследования**

В доступной литературе пока нет данных о клиническом использовании экзосом для профилактики послеоперационных осложнений после кесарева сечения и улучшения репаративных свойств миометрия. В этой связи определение экзосом, понимание механизма действия и их введение в ходе абдоминаль-

ного родоразрешения представляется крайне важным для улучшения процессов репарации миометрия и снижения частоты последующего кесарева сечения за счет самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке. В эксперименте с помощью методов световой и люминесцентной микроскопии продемонстрирована длительность пребывания экзосом в тканях миометрия лабораторных животных – не менее 8 суток. Автором обоснована целесообразность и методика применения экзосом мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК) пуповинного происхождения в ходе первого кесарева сечения для последующего самопроизвольного родоразрешения и снижения частоты повторного кесарева сечения. По результатам исследования, самопроизвольно роды прошли у 71,4% пациенток, в то время, что существенно превышает показатели по РФ (1,5%). Так же автором отмечается эффективность введения экзосом не только во время абдоминального родоразрешения в плановом порядке, но и в экстренном - с целью снижения риска развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

#### **Практическая значимость диссертационной работы**

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и обусловлена возможностью профилактики повторного абдоминального родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Представляется логичным и четко сформулированным тезис, что введение ЭМСК в ходе абдоминального родоразрешения безопасно, поскольку лишено антигенной нагрузки и клеточного чужеродного генетического материала и может быть рекомендовано беременным и роженицам, планирующим повторную реализацию репродуктивной функции. У пациенток после применения клеточных технологий возможны вагинальные роды после обязательной оценки состоятельности рубца при помощи МРТ, ультразвукового и гистероскопического исследований, проведенных в рамках предгравидарной подготовки. Определены группы беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения для повышения вероятности самопроизвольного родоразрешения, улучшения пе-

ринальных исходов и снижения частоты послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний. Полученные данные представляют интерес не только с практической точки зрения, но и для включения в учебно-педагогический процесс кафедр акушерства и гинекологии.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Исследование состояло из 4-х этапов. На экспериментальном этапе 342 лабораторным животным вводили ЭМСК луповинного происхождения как в интактную матку, так и в область швов маточных рогов после абдоминального родоразрешения. В клинический этап исследования включено 760 беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения. 60 родильницам с оперированной маткой после абдоминального родоразрешения впервые в акушерской практике было проведено интраоперационное введение ЭМСК луповинного происхождения. В работе применены современные морфологические (световая и люминесцентная микроскопия с морфометрическим анализом), клинко-лабораторные (оценка течения послеоперационного периода, беременности и родов), инструментальные (МРТ, УЗИ, гистероскопия) и статистические методы. В качестве объектов исследований использованы образцы матки как интактных крыс, так и крыс после абдоминального родоразрешения, а также ткани миометрия пациенток после подписания информированного добровольного.

Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на II Национальном конгрессе по регенеративной медицине с международным участием (Москва, 2015), на XXVII- XXVIII Всероссийских конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2021-2022) и на XXII-XXIII Всероссийских научно-образовательных форумах «МАТЬ И ДИТЯ» (Москва, 2021-2022). Автореферат написан грамотно, литературным языком, лаконично, аргументировано, полностью отражает диссертационное исследование. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично. По теме данной 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.

**Заключение.** Диссертационная работа «Клинико-экспериментальное обоснование применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения» Пекаревой Е.О. является законченным, самостоятельным исследованием, имеющим научную новизну и практическую значимость. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426), а Пекарева Евгения Олеговна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства  
и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой  
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н., профессора Н.В. А  
Ученый секретарь ученого совета  
«Кемеровский государственный  
Министерства здравоохранения РФ  
доктор медицинских наук

650056 г. Кемерово  
Телефон