

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.00103 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Аттестационное дело № 74.01-24/87-2020

Решение диссертационного совета от «21» декабря 2020 года протокол № 42

О присуждении Трифоновой Наталье Сяитовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом» в виде рукописи по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология принята к защите «14» сентября 2020 года, протокол №21, диссертационным советом ДСУ 208.00103 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора №0459/Р от 28.05.2020 г.).

Трифорова Наталья Сяитовна, 1979 года рождения, в 2003 г окончила с отличием Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Состояние репродуктивной системы женщин после органосохраняющих операций во время акушерских кровотечений» по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология защитила в 2009 году в диссертационном совете на базе Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Минздрава России.

В период подготовки диссертации и в настоящий момент работает акушером-гинекологом родового отделения УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

Александров Леонид Семенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Коган Евгения Александровна - член.-корр. РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая кафедрой

Новикова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», руководитель акушерского observationalного отделения; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Милованов Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории

патологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО «РУДН», член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессором Радзинским Виктором Евсеевичем, указала, что диссертационная работа Трифоновой Натальи Сяитовны на тему «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – прогнозирование и снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов у беременных с аллогенным плодом, имеющая важное значение для практического здравоохранения.

По своей актуальности, объему проведенных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

По теме диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 30 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 22 статьи в журналах, входящих в базы Scopus и Web of Science.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Трифорова Н.С., Жукова Э.В., Гринева А.М., Александров Л.С., Ищенко А.И., Никонов А.П., Соболева В.В.** Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения с применением донорских ооцитов. **Российский вестник акушера-гинеколога.** 1, 2017. С. 46-52
2. **Трифорова Н.С., Жукова Э.В., Гринёва А.М., Александров Л.С., Ищенко А.И., Борисова Н.И., Никонов А.П., Соболева В.В.** Беременность аллогенным плодом: что в результате? **Российский вестник акушера-гинеколога.** 2017; 6; 34-43
3. **Трифорова Н.С., Каминский Г.Д., Балацкий А.В., Александров Л.С., Жукова Э.В., Коган Е.А., Демура Т.В., Руденко Е.Е., Ищенко А.И., Жарков Н.В.** Новые возможности прогнозирования гипертензивных осложнений у беременных после ЭКО с применением донорской яйцеклетки. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2019, том 18, No3, с. 64–70
4. Ekaterina E. Rudenko, Evgeniya A. Kogan, Tatiana A. Demura, Nickolay V. Zharkov, **Natalia S. Trifonova**, Elvira V. Zhukova, Leonid S. Aleksandrov, Sofia N. Bayanova. Immunomorphological Features of the Placenta in Allogeneic Pregnancy as the Background for the Development of Obstetric Complications. **Pathobiology.** 2020 May 20;1-12. doi: 10.1159/000506776.
5. Руденко Е.Е., Коган Е.А., **Трифорова Н.С., Жукова Э.В., Демура Т.А., Александров Л.С., Ищенко А.И., Жарков Н.В., Баянова С.Н., Лаврентьева К.И.** Структурные основы развития гипертензивных осложнений беременности, наступившей в результате донации ооцитов

у суррогатных матерей. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020. - №19(1). – С.58–67.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава РФ, доктора медицинских наук, профессора Синчихина Сергея Петровича; руководителя отдела инфекционной патологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, доктора медицинских наук, профессора Каминского Григория Дмитриевича; заведующей кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Тумановой Елены Леонидовны; директора ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ Петрухина Василия Алексеевича; ведущего научного сотрудника отделения координации НИР и издательской деятельности ГБУЗ МО МОНИИАГ, доктора медицинских наук, профессора Логутовой Лидии Сергеевны; заведующего отделением хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, доктора медицинских наук Данишяна Карена Исмаиловича.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальный оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из

научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает,

что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые были изучены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, беременность у которых наступила после ЭКО с использованием донорских ооцитов, в том числе при суррогатном материнстве;
- впервые оценены перинатальные исходы при беременности аллогенным плодом;
- дана оценка состояния маточно-плацентарного комплекса у беременных аллогенным плодом с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований;
- показано, что структурные изменения плацент отражают иммунологическую напряженность между матерью и плодом во время беременности аллогенным плодом. Структура плацент и плацентарного ложа на фоне аллогенной беременности характеризуется наличием признаков иммунной альтерации последа и нарушением инвазии трофобласта во время первой и второй волн, что лежит в основе таких акушерских осложнений как преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременная отслойка плаценты;
- впервые в крови матери и плода был выявлен ряд протективных генов, при наличии которых вероятность развития гипертензивных осложнений была достоверно ниже, чем при их отсутствии;
- впервые были изучены психологические особенности состояния женщин после ЭКО с использованием донорских ооцитов и суррогатных матерей. Показано, что суррогатные матери, как и пациентки, забеременевшие после лечения бесплодия, обладают хорошей эмоциональной стабильностью и психосоциальной

адаптацией, их баллы по самооценке и депрессивной симптоматике находятся в пределах нормы;

- представлены рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток. Полученная автором в ходе исследования информация явилась научной основой создания комплексной системы ведения беременности у пациенток с аллогенным плодом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- комплексный анализ наибольшего в мировой медицинской практике числа беременностей аллогенным плодом позволил автору констатировать высокую частоту акушерских осложнений при беременности после ЭКО с использованием донорских ооцитов (угрожающий выкидыш (46,9%) и угрожающие преждевременные роды (37,0%), ИЦН (18,7%), преждевременные роды (29,2%), гестационная артериальная гипертензия (27,5%), преэклампсия (19,0%), СЗРП (17,4%), диссоциированное развитие плодов при двойне (14,3%), преждевременная отслойка плаценты (5,2%), гестационный сахарный диабет (8,9%), холестаза (8,5%), гипотоническое кровотечение (4,9%)) и при суррогатном материнстве (угрожающий выкидыш (36,9%), угрожающие преждевременные роды (42,7%), преждевременные роды (23,5%), преждевременная отслойка плаценты (5,0%), гипотоническое кровотечение (6,6%), плотное прикрепление плаценты (10,0%));
- результаты диссертации позволяют концептуально связать структурные изменения плацент при беременности аллогенным плодом с иммунологическими нарушениями связи между матерью и эмбрио-фетальной системой. Структура плацент и плацентарного ложа на фоне аллогенной беременности характеризуется неполноценной инвазией трофобласта во время первой и второй волн, что лежит в основе таких акушерских осложнений как преэклампсия, задержка роста плода,

преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременная отслойка плаценты;

- впервые дана комплексная гистологическая и иммуногистохимическая характеристика компонентов плацент и биоптатов эндометриального сегмента плацентарного ложа у женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО с применением донорской яйцеклетки в программах донации ооцитов и суррогатного материнства как в норме, так и при развитии таких акушерских осложнений, как преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия и преждевременные роды. Автором показано, что плаценты и плацентарное ложе на фоне аллогенной беременности характеризуются формированием очагов хронического иммунного воспаления, тяжесть которого нарастает при развитии преэклампсии.
- установлен избыток плазматических клеток, а также CD8+Т-лимфоцитов, HLA-DR+ дендритных клеток, CD56+ uNK-клеток, уменьшение количества CD25/4+ Treg в плацентах и плацентарном ложе при беременности аллогенным плодом. Этот результат обладает новизной и важен в теоретическом плане для понимания роли одного из возможных звеньев механизма развития акушерских осложнений;
- проведенные молекулярно-генетические исследования выявили в крови матери и плода ряд протективных генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1), наличие которых достоверно снижает вероятность гипертензивных осложнений. У новорожденных был определен аллель DQB1 *0301, наличие которого в 2/3 случаев сопряжено с развитием гипертензивных осложнений.

Значение полученных соискателем результатов исследования

для практики подтверждается тем, что:

- диссертационная работа Трифионовой Н.С. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Разработка и внедрение современных технологий для профилактики, диагностики и лечения различных нарушений репродуктивного здоровья женщины». Номер госрегистрации: № 01.200.110457;

- на основании полученных в ходе исследования результатов показано, что беременность аллогенным плодом относится к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений, обосновывает их направление в медицинские учреждения III группы оказания медицинской помощи для углубленного мультидисциплинарного обследования, консультирования смежными специалистами, что дает возможность своевременно начать профилактические и оздоровительные мероприятия, уменьшить число неблагоприятных материнских и перинатальных исходов;
- представлены рекомендации по отбору женщин для суррогатного материнства, сформулированы предложения по усовершенствованию схемы обследования доноров и реципиентов яйцеклеток;
- показано, частота гипертензивных осложнений не коррелирует с количеством совпадений между матерью и плодом по HLA системе II класса, однако может зависеть от наличия протективных генов у матери и плода. Присутствие у плода аллеля DQB1 *0301 достоверно коррелирует с развитием гипертензивных осложнений беременности. Таким образом, HLA-типирование на предимплантационном этапе может снизить частоту гипертензивных осложнений, что имеет важное значение для клинической медицины;
- анализ психологических особенностей состояния женщин после ЭКО-ДО и ЭКО-СМ не выявил значимых различий между ними и показал, что пациентки этих групп обладают хорошей эмоциональной стабильностью и психосоциальной адаптацией. Однако, при оценке шкал практически всегда выделялась группа ЭКО-СМ, в которой отмечена тенденция к завышению самооценки собственного

физического и психического здоровья по сравнению с респондентами остальных групп;

- на основании проведенного научного исследования и выработанных рекомендаций по использованию основных положений диссертации осуществлено применение в клинической практике разработанного лечебно-профилактического алгоритма для ведения беременности и родов у женщин с полностью аллогенным плодом в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы исследования используются в практических занятиях с клиническими ординаторами, врачами-интернами, студентами лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Идея научного исследования базируется на обширном клиническом материале, обобщении опыта современной науки в области акушерства и гинекологии, а также на анализе доступной научной информации. Теоретическая основа изучения патофизиологических механизмов развития акушерских осложнений при беременности аллогенным плодом построена на фундаментальных работах отечественных и зарубежных ученых, на известных и проверяемых данных и фактах, полностью согласуется с опубликованными клиническими материалами по теме диссертации.

Достоверность результатов обусловлена логичной схемой построения исследования, репрезентативностью клинико-лабораторного материала, адекватных поставленным задачам, а также применением современных методов статистического анализа. Для проведения инструментальных исследований использовано современное сертифицированное оборудование. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Личный вклад соискателя состоит в:

самостоятельном выполнении всех этапов работы: подготовке обзора данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сборе фактического материала, проведении клинических исследований; самостоятельном проведении статистической обработки и анализа полученных данных, их систематизации и интерпретации. Автор имеет высшую квалификационную категорию по акушерству и гинекологии. Ведение беременности и родоразрешение большинства женщин, включенных в исследование, выполнено лично автором. По материалам, полученным при проведении исследования, соискателем подготовлены публикации и доклады.

Заключение

Диссертационная работа Трифионовой Натальи Сяитовны на тему «Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медицинское и социальное значение, в которой решена актуальная научная проблема – снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов у беременных с аллогенным плодом, и где предложены новые научно-обоснованные решения и алгоритмы, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие акушерства и гинекологии. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного

