

Заключение

диссертационного Совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по диссертационной работе Белоусовой Веры Сергеевны на тему «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Аттестационное дело № 74.01-24/63-2021

Решение диссертационного совета от «20» сентября 2021 года протокол № 21 о присуждении Белоусовой Вере Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика» в виде рукописи по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология принята к защите «17» мая 2021 года, протокол №15, диссертационным советом ДСУ 208.001.03 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (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 28.05.2020г.)

Белоусова Вера Сергеевна, 1977 года рождения, гражданство России, в 2000 году окончила с отличием Московскую медицинскую академию имени И.М.Сеченова по специальности «Лечебное дело». В 2004 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- Акушерство и гинекология на тему «Течение беременности, родов и перинатальные исходы у первородящих старше 30 лет» (научный руководитель профессор Баев О.Р.).

В период подготовки диссертации Белоусова Вера Сергеевна работала в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет) с 2006 года в должности ассистента кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, а с 2006 года по настоящее время в должности доцента кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Стрижаков Александр Николаевич

Официальные оппоненты:

Серов Владимир Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел научно-образовательных программ, главный научный сотрудник;

Курцер Марк Аркадьевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, заведующий кафедрой;

Кузьмин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, руководителем акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ Светланой Викторовной Новиковой указал, что диссертационная работа Белоусовой Веры Сергеевны на тему «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является завершённым научно-квалификационным трудом, которая ставит своей целью решение важнейшей проблемы современного акушерства – проблемы преждевременных родов, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 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 № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:
доктора медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессора, заместителя директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ по научной работе, профессора кафедры акушерства, гинекологии,

перинатологии и репродуктологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Натальи Енкиновны Кан;

доктора медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, руководителя 1-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Олега Радомировича Баева;

доктора медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессора, заместителя директора института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, руководителя 2-го родильного отделения ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ Олега Григорьевича Пекарева;

доктора медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Елены Алексеевны Сосновой;

доктора медицинских наук (14.01.01 – Акушерство и гинекология), профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующего отделением акушерской патологии беременности № 1 клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Андрея Владимировича Мурашко.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений,

разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, отражающих содержание диссертации, из них 16 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus и включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобрнауки России.

1) **Белоусова В.С.** Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. // **Акушерство и гинекология.** 2020. № 2. С. 82-87. [Scopus].

2) **Белоусова В.С.** Особенности течения беременности исходы родов при цистинурии. / Стрижаков А.Н., Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Кузнецов А.С., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А. // **Акушерство и гинекология.** 2019. № 4. С. 108-112. [Scopus].

3) **Белоусова В.С.** Преждевременные роды: как управлять токолизом. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Емельянова Е.С. // **Акушерство и гинекология.** 2019. № 6. С. 102-107. [Scopus]

4) **Белоусова В.С.** Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии. / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. // **Биохимия.** 2019. Т. 84. № 2. С. 281-287. [Scopus].

5) **Белоусова В.С.** Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. / Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. // **Биохимия.** 2019. Т. 84. № 9. С. 1281-1288. [Scopus].

6) **Белоусова В.С.** HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения. / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2019. Т. 13. № 1. С. 35-42. [Scopus].

7) **Belousova V.** Maternal cardiac function after normal delivery, preeclampsia and eclampsia: a prospective study. / Timokhina E., Kuzmina T., Strizhakov A., Pitskhelauri E., Ignatko I., Belousova V. // **Journal of Pregnancy.** 2019. Т. 2019. С. 9795765. [Scopus].

8) **Белоусова В.С.** Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. / Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2018. Т. 12. № 2. С. 55-61. [Scopus].

9) **Белоусова В.С.** Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. / Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2018. Т. 12. № 3. С. 56-63. [Scopus].

10) **Белоусова В.С.** Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Свитич О.А., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2018. Т. 12. № 4. С. 47-51. [Scopus].

11) **Белоусова В.С.** Неонатальная аспирация мекония: факторы риска и особенности адаптации новорожденных. / Богомазова И.М., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Карданова М.А., Спиридонова Н.В. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2018. Т. 12. № 4. С. 5-14. [Scopus].

12) **Белоусова В.С.** Проблемы имплантации и риски осложнений беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. / Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоусова В.С. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2017. Т. 16. № 2. С. 34-39. [Scopus].

13) **Белоусова В.С.** Клиническое значение toll-подобных рецепторов в патогенез преждевременных родов. / Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 1. С. 35-41. [Scopus].

14) **Белоусова В.С.** Прогнозирование поражений центральной нервной системы плода при преждевременных родах. / Стрижаков А.Н., Попова Н.Г., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Толкач Ю.И. //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. № 2. С. 31-42. [Scopus].

15) **Белоусова В.С.** Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. / Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 3. С. 24-31. [Scopus].

16) **Белоусова В.С.** Перинатальные исходы при преждевременных родах. / Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Подтетенев А.Д., Кузнецова Е.В., Толкач Ю.И. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 4. С. 7-12. [Scopus].

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *впервые* проведено комплексное изучение основных звеньев патогенеза спонтанных преждевременных родов (ПП) для разработки алгоритма предгравидарной подготовки, профилактики, ведения беременности и тактики родоразрешения женщин группы риска ПР;
- *выявлено*, что полиморфизмы генов цитокинов *IL-1 β -3953C/T*, *IL-1Ra VNTR* (интрон 2) и *IL-4 VNTR* (интрон 3) являются факторами риска преждевременных родов, а их сочетание приводит к экстремально ранним (до 26 недели) ПР;
- *впервые* изучена экспрессия ряда toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и TLR 9) эпителием шейки матки при спонтанных преждевременных родах и определено значение toll-подобных рецепторов в механизме запуска активной выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе при спонтанных ПР;
- *впервые* исследован апоптоз в плаценте во время беременности, в начале и в исходе преждевременных и своевременных родов на основании изучения экспрессии генов основных маркеров апоптоза (каспаза-8, каспаза-3 и XIAP).
- *установлены* основные звенья патогенеза спонтанных преждевременных родов: триггерным механизмом спонтанной родовой деятельности является преждевременный апоптоз клеток плаценты; продукты распада клеток плаценты активируют toll-подобные рецепторы маточно-плацентарного

комплекса, а данный комплекс изменений приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов в МПК и реализации процесса «стерильного воспаления»;

- *обоснован* патогенетический подход к проведению токолитической терапии при спонтанных преждевременных родах;
- *определён* оптимальный подход к тактике родоразрешения при преждевременных родах на разных сроках беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности на основании анализа перинатальных исходов преждевременных родов в ходе ретроспективного исследования;
- *разработан* алгоритм предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска преждевременных родов, а также подхода к токолитической терапии и тактике родоразрешения при спонтанных ПР, что позволило снизить частоту данного осложнения беременности, особенно экстремально ранних и ранних ПР, частоту перинатальной заболеваемости и смертности, а также улучшить отдаленные исходы ПР.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

- проведенное комплексное изучение полиморфизма генов цитокинов, экспрессии toll-подобных рецепторов, основных маркеров апоптоза (каспаза-8, каспаза-3 и XIAP) в плаценте с применением современных молекулярно-генетических методов исследования позволило установить основные звенья патогенеза спонтанных преждевременных родов;
- понимание патогенеза спонтанных преждевременных родов на основании проведенного автором исследования позволило обосновать оптимальный подход к токолитической терапии при спонтанных преждевременных родах;
- анализ перинатальных исходов преждевременных родов, проведённый в рамках ретроспективного исследования, позволил обосновать оптимальную тактику родоразрешения при преждевременных родах в зависимости от срока беременности;

- комплексная оценка основных патогенетических механизмов спонтанных ПР позволила разработать алгоритм патогенетически обоснованной предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска ПР.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработанный автором алгоритм патогенетически обоснованной предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска ПР, а также применением патогенетически обоснованной токолитической терапии позволило снизить частоту ПР в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), при этом сократить частоту экстремально ранних и ранних ПР с 62,8% до 0% ($p < 0,05$); снизить перинатальную заболеваемость в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), а перинатальную смертность с 395‰ до 0 ($p < 0,05$);
- результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при преждевременных родах внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М.Сеченова в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов и клинических ординаторов, а также в практическую работу перинатального центра ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина г. Москвы.

Оценка достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, базируется на изучении большого клинического материала. В исследование было включено 1105 пациенток, из которых 341 составили группу проспективного исследования и 764 – ретроспективного исследования.

Лабораторные исследования выполнены в лабораториях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (директор института - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор О. А. Свитич).

Для обработки результатов и статистического анализа применяли компьютерные статистические программы BioStat и SPSS Statistics, а также программу Excel. Статистически значимым считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные автором результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и хорошо согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно выполнен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан дизайн исследования, определены цели и задачи исследования, проведен анализ архивного материала, экспериментальные и клинические исследования, самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных, их систематизация и интерпретация. Автором лично проведены все случаи ведения беременных с угрожающими преждевременными родами в условиях стационара, 76% преждевременных родов и всех беременных, включенных в контрольную группу. Автором осуществлялись забор, подготовка, хранение биологического материала для проведения всех видов исследований. Статистическая обработка полученных данных проведена автором лично, анализ полученных результатов проведен самостоятельно. По материалам, полученным при проведении исследования, соискателем подготовлено 45 публикаций и доклады на международных и всероссийских конгрессах.

Диссертационная работа Белоусовой Веры Сергеевны на тему «Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика», 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 экстремально ранних и ранних преждевременных родов, а также снижение перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах.

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 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.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек присутствовавших на заседании, из них 17 докторов наук по специальности, рассматриваемой диссертации, из 31 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

«за» присуждение ученой степени – 26,

«против» присуждения ученой степени - нет .

На заседании «20» сентября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Белоусовой Вере Сергеевне ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Учёный секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03

доктор медицинских наук, профессор

22.09.2021г.



А.Д. Макацария

В.И. Семиков