

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Харченко Дарьи Константиновны «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Преэклампсия относится к числу наиболее серьезных гипертензивных нарушений в связи с ее воздействием на здоровье матерей и новорожденных и занимает 3-е место среди причин материнской смертности по данным ВОЗ.

Материнская смертность при ПЭ обусловлена главным образом такими серьезными осложнениями, как эклампсия, кровоизлияние в мозг и почечная недостаточность. Открытию патогенеза преэклампсии мешает отсутствие четких диагностических критериев заболевания и его подтипов. В большинстве патогенетических исследований используются образцы от пациентов с установленной преэклампсией, а не образцы крови, полученные от женщин до клинической манифестации заболевания. Это затрудняет определение четкой взаимосвязи между конкретными посредниками, механизмами и клиническими проявлениями.

В то же время многогранность патогенеза ПЭ обуславливает то, что на сегодняшний день не существует ни одного теста с достаточной чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю диагностику и прогнозирование развития ПЭ. В последнее время существенное значение в патогенезе ПЭ отдается роли оксидативного стресса с нарушением баланса оксидантно-антиоксидантной системы.

Окислительный стресс плацентарных тканей, вызванный избыточной продукцией АФК (активные формы кислорода), представляет собой общий патофизиологический механизм и считается одним из ключевых звеньев в патогенезе преэклампсии.

Таким образом, крайне актуальными в настоящее время являются исследования, направленные на выявление и изучение малоинвазивных маркеров преэклампсии для определения тактики ведения беременности, сроков и методов родоразрешения. Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает своевременность и важность диссертационной работы.

### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Исследование выполнено в полном объеме и представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. Данное научное исследование носило характер одномоментного поперечного исследования. В исследование было включено 250 историй родов женщин, поступивших и родоразрешенных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.И. Кулакова» Минздрава России в период с сентября 2016 по май 2019 года. Было отобрано 60 пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией и 155 женщин с физиологически протекавшей беременностью. В данной научной работе автор использовал новейшие информативные методы исследования, а статистическая обработка полученных результатов позволила получить точные и достоверные результаты исследования и выводы. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, изложенным в диссертации. Полученные статистически достоверные результаты, после анализа составили основу выносимых на защиту научных положений и выводов.

Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований и могут быть взяты за основу деятельности специализированных акушерских и гинекологических стационаров.

### **Научная новизна работы**

Диссертант провел тщательную работу, позволяющую выявить дополнительные клиничко-anamnestические факторы, влияющие на развитие преэклампсии. В крови женщин было определено содержание преактивированных нейтрофилов по уровню «спонтанного» образования радикалов кислорода, и было доказано, что развитие преэклампсии ассоциировано с увеличением числа нейтрофилов в преактивированном состоянии и способных к респираторному взрыву. Было показано что данное осложнение характеризуется увеличением генерации активных форм кислорода в ответ на стимуляцию формил пептидом и фторболовым эфиром (стандартные стимуляторы). Развитие ранней формы преэклампсии коррелировало с TGF- $\beta$ 3 изоформой трансформирующего факторы роста, что предполагает его регуляторную роль в патогенезе данного осложнения. Увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) при воздействии амниотической жидкости и плазмы крови беременных с преэклампсией на нейроны свидетельствует об их способности к индукции оксидативного стресса и кроме того плазма крови беременных с преэклампсией обладает проапоптогенным действием, увеличением фрагментации ДНК нейронов при ее воздействии.

### **Практическая значимость работы**

Уточнение клинических факторов развития преэклампсии позволяет клиницистам выделить группы риска развития данного гипертензивного осложнения беременности. Оценка содержания праймированных фагоцитов в крови беременных позволяет определить риск развития тяжелой преэклампсии, что актуально с точки зрения определения сроков

родоразрешения. Кроме того, определение уровня свободно-радикального окисления в ответ на стимуляцию формил пептидом позволяет прогнозировать развитие тяжелой формы преэклампсии. Учитывая разницу в концентрации TGF- $\beta$ 3 в плазме крови беременных возможно выделение группы беременных по развитию ранней формы преэклампсии, что позволит определить сроки начала антигипертензивной терапии. Разработанный алгоритм диагностики и профилактики преэклампсии позволяет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена по традиционному плану на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, приложения. Приведенные таблицы и рисунки отображают полученные результаты в полном объеме.

Глава «Обзор литературы» посвящена аспектам изучения преэклампсии в современном акушерстве, факторам риска развития данного гипертензивного осложнения беременности с целью выявления групп риска среди беременных пациенток, а также мировым тенденциям, касающимся развития, диагностики и профилактики преэклампсии.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена методика и объем исследования, данные об исследуемых группах, критериях включения в одномоментное поперечное исследование. Работа выполнена в несколько этапов с применением современных методов: клинико-anamnestических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-биологических и статистических. Для выявления факторов риска также проводилось исследование спонтанного и индуцированного стандартными стимуляторами образования радикалов кислорода у женщин с ПЭ методом хемилюмениценции, определение концентрации изоформ TGF  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) в плазме периферической крови мультиплексным методом,

регистрация клеточной гибели клеток методом флуоресцентной микроскопии. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций.

В одномоментном поперечном исследовании подробно описаны анамнестические данные включенных в исследование пациенток, течение беременности, родов и послеродового периода, что позволило автору на основании современного статистического анализа выявить достоверную корреляционную связь между полученными данными и развитием преэклампсии.

В последующих главах приводятся результаты собственных исследований: изучения содержания нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), среднего объема тромбоцитов (MPV), анизоцитоза тромбоцитов (PDW) в клиническом анализе крови женщин с преэклампсией и женщин с физиологически протекающей беременностью, определения содержания изоформ трансформирующего фактора роста  $\beta$  в крови беременных с преэклампсией мультиплексным методом, изучения взаимосвязи содержания преактивированных (праймированных) нейтрофилов в периферической крови беременных с преэклампсией методом хемилюминесцентного анализа, влияния амниотической жидкости и плазмы беременных с преэклампсией на жизнеспособность и продукцию АФК клетками нейробластомы.

В главе «Обсуждение полученных результатов» проведен сравнительный анализ результатов исследования с данными современной литературы. В списке литературы представлено достаточное количество источников, в том числе, опубликованных в течение последних 5 лет, что свидетельствует о серьезном подходе к изучаемому вопросу.

В заключении диссертант объединил сведения, приведенные в предшествующих главах, подвел итоги исследования и сформулировал

выводы, которые соответствуют цели исследования и отражают решение поставленных в диссертационной работе задач.

Методическая сторона работы не имеет замечаний, при ее выполнении использованы современные как клинические, так и статистические методы исследования.

Стоит отметить, что при выполнении работы были использованы современные высокоинформативные методы исследования, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность вытекающих результатов исследования и выводов. Научные положения диссертации обоснованы, содержат признаки новизны. Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Харченко Дарьи Константиновны на тему «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – оптимизации диагностики преэклампсии и оценка степени ее тяжести на основании изучения уровня оксидативного стресса, изменения концентрации изоформ трансформирующего фактора роста  $\beta$ , изменений в клиническом анализе крови и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Харченко Дарьи Константиновны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, (с изменениями в редакции постановлений Правительства

Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016г №748) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (специальность: 14.01.01 – акушерство и гинекология)  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
Телефон: +7 (495) 434-0329 E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

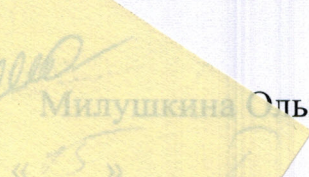
  
Доброхотова Юлия Эдуардовна

« 15 » сентября 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент



  
Милушкина Ольга Юрьевна

« 15 » \_\_\_\_\_ 2020 г.