

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цахиловой Светланы Григорьевны 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

Гипертония, вызванная беременностью, является одной из самых частых и наиболее сложных с точки зрения этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики болезней при беременности, что ставит под угрозу жизнь как матери, так и плода. Заболеваемость ПЭ составляет около 10% со значительными изменениями в некоторых частях мира в зависимости от диагностических критериев.

Было предложено несколько теоретических механизмов развития преэклампсии, позволяющие согласовать фето-плацентарные аномалии и клинические проявления со стороны материнского организма. Основные исследования и клинические данные показывают, что дезадаптация и неадекватная инвазия цитотрофобласта и ремоделирование маточных артерий, характерные для преэклампсии, являются результатом внутренних факторов (аномальная биология трофобластов), действующих в сочетании с внешними материнскими маточными факторами.

Несмотря на многочисленные исследования в области патогенеза, до настоящего времени нет единой теории возникновения и развития вышеуказанных изменений. Особая роль исследователей в последнее время уделяется именно 3 изоформе трансформирующего фактора роста β , предполагается, что именно она ответственна за ингибирование инвазивной

способности трофобласта. В условиях гипоксии HIF-1 α может играть доминирующую роль в регуляции активности промотора TGF- β 3. Взятые вместе, эти данные убедительно указывают на то, что вызванная гипоксией экспрессия TGF- β 3 обусловлена повышенной активностью HIF-1 α на промоторе TGF- β 3. Кроме того, известна роль оксидативного стресса в патогенезе развития преэклампсии. Результаты зарубежных коллег показывают, что он играет значительную роль в развитии преэклампсии т.к. вызывает повреждение эндотелия сосудов, а соответственно васкуляризации плаценты, вызывая, кроме того, иммунный ответ организма. Особую роль также ряд исследователей уделяет нейтрофилам и тромбоцитам, которые в свою очередь потенцируют образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), которые возникают в результате одного из механизмов клеточной гибели, NETosis. Кроме того, тромбоциты модулируют респираторный взрыв в лейкоцитах, выделение активных форм кислорода (АФК) и миелопероксидазы (МРО).

За последние годы предложено значительное количество клинических, биохимических и биофизических скрининг-тестов для доклинической детекции преэклампсии, однако они являются неоптимальными в виду их низкой чувствительности и специфичности.

В связи с вышеизложенным, огромный интерес представляют дальнейшие исследования по выявлению ключевых факторов развития преэклампсии с целью создания современных, малоинвазивных и информативных методов диагностики и прогнозирования преэклампсии.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Объём обследованной выборки является достаточным и соответствует требованиям биомедицинской статистики для получения значимых результатов, соответствует основным требованиям к научному исследованию. Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: первую группу составили 60 женщин с преэклампсией (ПЭ), вторую группу - 155 условно здоровых беременных с неотягощенным

акушерско- гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности. Кроме того, женщины первой группы были разделены на Ia подгруппу-ранняя ПЭ (n=35), с манифестацией до 34 недели гестации и Ib- поздняя ПЭ (n=25). В работе автором использованы современные методы исследования, а статистическая обработка полученных данных проведена на соответствующем уровне и обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, представленным в диссертации.

Научная новизна работы

Был проведен тщательный анализ анамнестических данных пациенток с развитием ПЭ для выявления факторов риска. Кроме того, был проведен ретроспективный анализ клинического анализа крови беременных с целью изучения содержания форменных элементов, что является простым и доступным методом с целью выявления тяжести преэклампсии. Учитывая появление ряда работ о значимой роли в нарушении инвазивной способности трофобласта в виду синергистического действия таких факторов, как HIF-1 α и TGF- β и по мнению ряда зарубежных авторов, особое внимание уделяется не только HIF-1 α , но и его взаимосвязи с трансформирующим фактором роста TGF- β , который представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции инвазии, пролиферации и дифференцировки трофобластов. Учитывая вышеизложенное впервые было проведено изучение трех доступных в лабораторных условиях фракций TGF- β . Полученные диссертантом данные о высокой диагностической ценности определения TGF- β 3 у женщин с ПЭ дает возможность предполагать, что именно TGF- β 3 изоформа играет значимую роль в патогенезе ПЭ и может являться предиктором развития заболевания.

Кроме того, принимая во внимание полученные результаты, свидетельствующие о развитии неадекватного оксидативного стресса при ПЭ. Обнаруженная взаимосвязь между увеличением содержания преактивированных нейтрофилов, являющихся основным генератором

свободно радикального окисления и их реакция на введение индукторов и ингибиторов с изменением содержания TGF-β3 относящегося к семейству ангиогенных факторов объясняет новые механизмы развития окислительного стресса в ответ на гипоксию и ишемию.

Практическая значимость работы

Проделанная работа, ее результаты и выводы имеют большую практическую значимость. Диссертантом в результате проведенного исследования удалось выявить клиничко-anamнестические факторы риска развития преэклампсии, позволяющие сформировать группу риска по развитию данной патологии.

Доказана диагностическая значимость определения концентрации TGF-β3 при преэклампсии с чувствительностью 78%, специфичностью 66,7% (AUC=0,80), что позволяет предположить его высокую предиктивную способность в качестве неинвазивного маркера развития ПЭ.

В результате проведенного исследования был разработан и внедрен в клиническую практику современный алгоритм диагностики преэклампсии, основанный на проведении многофакторного анализа, включающего клинические, биохимические, иммунологические предикторы, для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Было показано, что преэклампсия характеризуется статистически значимым увеличением количества преактивированных нейтрофилов в плазме крови с образованием радикалов кислорода 4540 ± 1464 имп/с. Выявление праймирования, формирующегося до появления клинических признаков системного воспаления, позволяет прогнозировать развитие преэклампсии. Изучено, что плазма крови и амниотическая жидкость беременных с преэклампсией обладает прооксидантным действием, выражающимся в увеличении продукции активных форм кислорода (АФК) клетками нейробластомы, и как следствие, усилением апоптоза. В то же время родоразрешение приводит к нормализации баланса про- и антиоксидантных систем, проявляющимся достоверным снижением

продукции активных форм кислорода (АФК) к 5 суткам и доли апоптозных клеток к 10 суткам послеродового периода

Разработан алгоритм ведения беременных высокого риска по развитию преэклампсии, включающий малоинвазивные методы оценки предикторов, позволяющие снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

Оценка содержания работы

Диссертация Харченко Д.К. включает в себя введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Проведенная работа изложена на 164 страницах, рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Задачи соответствуют цели, а выводы поставленным задачам.

В обзоре литературы подробно, логично и грамотно представлены современные диагностические и прогностические критерии преэклампсии, этиология, классификация, патогенетические аспекты, а также методы прогнозирования данного состояния.

В главе «Материалы и метод исследования» указан способ деления выборки, представлены методы включения и исключения в группы, определены критерии формирования групп, использованы современные методы исследования, включающие общеклинические, лабораторные, специальные.

Автором проведено одномоментное поперечное исследование для выявления различий в особенностях акушерского анамнеза, течения беременности, родов, исходов для матери и плода у женщин с преэклампсией и нормальной беременностью. Проведенный анализ подтвердил значимость клиничко-анамнестических данных в развития преэклампсии.

В работе автором проведена оценка окислительного стресса при преэклампсии и показано, что преэклампсия сопровождается увеличением количества праймированных нейтрофилов в плазме крови, что в свою очередь ведет к увеличению уровня образования активных форм кислорода и

как следствие к развитию эндотелиальной дисфункции и проявлению клинических признаков данного гипертензивного осложнения беременности.

Полученные в работе данные изучения форменных элементов, используя такой простой и доступный метод, как результаты клинического анализа крови женщин указывают на группы развития тяжелой формы и позволяют выбрать правильную тактику ведения таких пациенток. В то же время изучение влияния плазмы и амниотической жидкости пациенток с преэклампсией на апоптоз клеток нейробластомы доказывает, что единственным методом лечения является только родоразрешение.

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

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно и обстоятельно проводит анализ данных, оценивает взаимосвязь исходов с факторами риска. В этой главе также проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме.

Полученные в работе результаты позволили автору сформулировать алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии, с помощью которого осуществляется более эффективная диагностика и профилактика развития данного состояния.

В списке литературы представлено 217 источников в том числе, опубликованных за последние 5 лет, из них 14 отечественных и 203 работы зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены в 9 научных публикациях. Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет, автор достоин искомой степени.

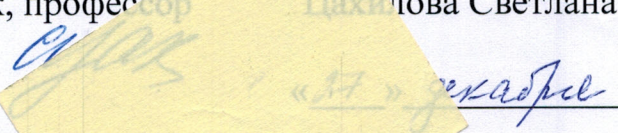
Заключение

Диссертационная работа Харченко Дарьи Константиновны на тему «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи - диагностики и прогнозирования преэклампсии

на основании определения оксидативного стресса для снижения акушерских осложнений 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 соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Харченко Дарья Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства
и гинекологии стоматологического факультета
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  Сахипова Светлана Григорьевна


 _____ 2019 г.

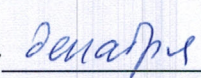
127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20, стр. 1
Телефон: 8-495-609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора С.Г. Сахиповой заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

 Васюк Юрий Александрович

« 27 »  _____ 2019 г.