

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Харченко Дарьи Константиновны на тему «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

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. В развитых странах в 12-18% гипертензивные расстройства, включающие ПЭ являются второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20-25% случаях. Поскольку последствия тяжелых гипертензивных расстройств снижают качество последующей жизни женщины (высокая частота атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний), а частота нарушения физического, психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, так же как и риск развития в будущем у них соматических заболеваний, то эта проблема является значимой в социальном и медицинском плане.

Результаты многочисленных исследований последних десятилетий подтверждают ключевую роль эндотелия в регуляции сосудистого гомеостаза и следовательно в развитии синдрома системной воспалительной реакции при преэклампсии. Свободнорадикальные процессы необходимы для нормального функционирования организма, они участвуют в процессах апоптоза, регулируют проницаемость эндотелия, транспорт веществ через мембраны, синтез простагландинов и лейкотриенов, метаболизм катехоламинов и стероидных гормонов. Оксидативный стресс возникает, когда уровень образования свободных радикалов превышает возможности антиоксидантной системы организма.

Свободные радикалы токсичны для эндотелиальных клеток, их распад приводит к накоплению продуктов окисления липидов, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, и др.), оказывающие повреждающее действие на мембраны клеток, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции, повышению уровня системного воспалительного ответа у женщин с преэклампсией по сравнению с нормально протекающей беременностью.

Учитывая последние данные в зарубежной литературе о непосредственном участии нейтрофилов в развитии эндотелиальной дисфункции, автор исследовал уровень образования радикалов кислорода этими клетками в непрерывном режиме. Было показано, что нейтрофилы нормально беременных женщин «спонтанно» генерировали супероксид анионы, уровни которых монотонно возрастали и на плато в среднем были равны ($x \pm s = 2090 \pm 390$), что было больше по сравнению с небеременными женщинами ($x \pm s = 1170 \pm 442$), но достоверно ниже значений, наблюдаемых в суспензиях нейтрофилов женщин с преэклампсией ($x \pm s = 4540 \pm 913$; $p < 0,05$). Было уточнено влияние стандартных стимуляторов (форболовый эфир и формилпептид) на уровень образования радикалов кислорода нейтрофилами. Так, формил пептид увеличивал уровень супероксидов в суспензии нейтрофилов небеременных женщин в незначительной степени - в 1,3 раза. Максимальный ответ клеток беременных женщин на формил пептид был больше по сравнению с нейтрофилами небеременных женщин, но никогда не достигал значений, наблюдаемых в суспензиях клеток женщин с преэклампсией.

Эти результаты позволяют предположить, что в крови женщин с преэклампсией имеются преактивированные нейтрофилы, которые циркулируют с током крови по организму и готовы в любой момент подвергнуться стимуляции под влиянием различных агентов.

Возникновение праймирования формируется до появления клинических признаков системного воспаления, что позволяет выявлять его с помощью

инструментальных методов исследования. Таким образом, определение маркеров системного воспаления и образования значительных количеств радикалов кислорода в процессе дыхательного взрыва в результате генерации и стимуляции праймированных клеток в крови беременных женщин *in vitro*, при исключении других потенциально возможных причин активации нейтрофилов, может позволить, с определенной вероятностью, выявлять женщин, у которых в последующем будет формироваться преэклампсия.

Опубликован ряд работ, в которых изучалось содержание и роль TGF- β 3 изоформы при преэклампсии и при физиологической беременности. Так, было показано, что при физиологически протекающей беременности экспрессия клетками плаценты TGF- β 3 возрастает примерно на 7-8 неделе беременности, а далее постепенно снижается. Полученные автором данные указывают на роль TGF- β 3 в недостаточной инвазивной способности трофобласта при преэклампсии. Результаты показали, что в крови женщин с преэклампсией концентрация TGF- β 3 ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,033$), а уровни TGF- β 1 и TGF- β 2 не отличались от соответствующего уровня в контрольной группе.

ROC-анализ уровня TGF- β 3 показал высокую диагностическую ценность определения TGF- β 3 женщин с ПЭ (чувствительность 78%, специфичность 66,67%, AUC=0,80). Это дает возможность предполагать, что именно TGF- β 3 изоформа играет значимую роль в патогенезе ПЭ и может являться предиктором развития заболевания.

Опираясь на указания об изменении показателей периферической крови при преэклампсии, в работе было определено содержание нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов (PLT), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), средний объем тромбоцита (MPV), анизцитоз тромбоцитов (PDW). Полученные автором результаты показали, что в крови женщин с ПЭ количество тромбоцитов было статистически значимо ниже ($p<0,005$), а средний объем тромбоцита (MPV) и ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) выше, чем в группе

сравнения ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Можно предположить, что такой доступный и простой метод определения показателей периферической крови может быть использован с целью определения тяжести преэклампсии и целесообразности в дальнейшем пролонгированием беременности у таких пациенток.

Как известно, одним из наиболее эффективных методов борьбы с неблагоприятными последствиями преэклампсии является удаление родоразрешение. Исходя из вышеизложенного, интерес представляло изучение особенностей окислительного стресса у пациенток до и после родоразрешения. Результаты, наблюдаемые после кесарева сечения у одной и той же пациентки через 5 и 10 суток после операции показали достоверное уменьшение скорости и амплитуды ответов на стандартные стимуляторы.

Исследование влияния плазмы больных с преэклампсией на образование АФК в клетках показало, что в этом случае клетки под действием плазмы значительно сильнее активировали продукцию АФК по сравнению с контролем и с действием плазмы нормально беременных женщин. Амниотическая жидкость беременных больных с ПЭ активировала продукцию АФК клетками в большей степени, чем плазма. Максимальное увеличение апоптоза клеток происходило при культивировании клеток с плазмой беременных женщин с ПЭ по сравнению с группой сравнения. Сравнительное исследование влияния плазмы крови больной с ПЭ (полученной сразу после операции и повторно через 5 и 10 дней) на апоптоз клеток нейробластомы показало, что и первый и второй препарат плазмы вызывают значительное увеличение процента апоптоза этих клеток по сравнению с контролем.

Полученные результаты подтверждают значимость оксидативного стресса в формировании ПЭ, что согласуется с многочисленными исследованиями.

Выполненная соискателем работа, ее результаты и выводы имеют большую практическую значимость. На основе выявленных факторов, обоснована целесообразность исследования оксидативного стресса в

периферической крови матери и новорожденного, а также актуальность изучения в качестве маркера акушерских осложнений.

На основании полученных результатов автором сформулирован алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии, использование которого поможет улучшить перинатальные исходы.

Внедрение результатов исследования в практику и апробация проведенной работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Материалы исследования представлены в 9 научных публикациях, из которых 5 – в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК, результаты доложены на национальных конференциях.

Представленный объем исследования достаточен для получения достоверных данных. В работе использованы современные методы статистической обработки, получены значимые результаты, свидетельствующие о высоком методическом уровне работы.


Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленной цели, задачам и полученным результатам исследования, методическая часть полностью соответствует основным требованиям, предъявляемым к научной работе.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Научная новизна, достоверность и объективность результатов проведенного исследования позволяют оценить диссертационную работу Харченко Дарьи Константиновны на тему «Оксидативный стресс при преэклампсии: диагностика и прогнозирование», как актуальное научное исследование, решающее задачу снижения частоты осложнений беременности, перинатальной заболеваемости и смертности, что отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, (в ред. Постановления правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Харченко Дарья Константиновна

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии института
клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)


Андрей Владимирович Мурашко

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248-01-81

e-mail: rektorat@sechenov.ru

сайт: <https://www.sechenov.ru>

