

Заключение диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации 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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм диагностики и профилактики преэклампсии, что позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы;

изучено состояние клеток крови и определено содержание преактивированных фагоцитов по уровню «спонтанного» образования радикалов кислорода;

доказано, что преэклампсия ассоциирована с увеличением числа нейтрофилов в преактивированном состоянии. Проведена оценка ответа преактивированных фагоцитов на стандартные стимуляторы при физиологической беременности и при преэклампсии и показано, что данное осложнение характеризуется увеличением генерации активных форм кислорода в ответ на стимуляцию формилпептидом и форболовым эфиром;

установлена корреляция развития ранней преэклампсии с TGF- β 3 изоформой, что позволяет предположить его регуляторную роль в патогенезе данного осложнения;

выявлено увеличение генерации активных форм кислорода (АФК) при воздействии амниотической жидкости и плазмы крови беременных с

преэклампсией на нейроны, что свидетельствует об их способности к индукции оксидативного стресса. Впервые показано, что плазма крови беременных с преэклампсией обладает проапоптогенным действием, которое выражается в увеличении фрагментации ДНК нейронов при ее воздействии на клетки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что нами были предложены клинические факторы, позволяющие выделять группы риска развития преэклампсии. Кроме того оценка содержания преактивированных нейтрофилов в крови беременных может являться потенциальным маркером определения тяжести преэклампсии; также предложена методика оценки уровня TGF- β 3 с целью выделения группы риска беременных по развитию ранней преэклампсии. Доказана перспективность вышеизложенных методик с целью предикции данного осложнения беременности. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы специальные методики: изолирование нейтрофилов в бесцветной среде Хенкса, определение спонтанного и индуцированного стандартными стимуляторами образование радикалов кислорода при помощи хемилюминисценции, определение концентрации трансформирующего фактора роста β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) в плазме периферической крови (ЭДТА) мультиплексным методом и регистрацию клеточной гибели клеток методом флуоресцентной микроскопии с использованием Hoechst 33342; изложены 3 положения, выносимые на защиту. Раскрыты и выявлены новые диагностические подходы к прогнозированию развития преэклампсии путем использования новых методик изучения оксидативного стресса, как основополагающего фактора клинических проявлений преэклампсии. Также в работе показано, что определение маркеров системного воспаления и количества радикалов кислорода в процессе дыхательного взрыва в результате генерации и стимуляции праймированных клеток в крови беременных женщин, при

исключении других потенциально возможных причин активации нейтрофилов позволяет с определенной вероятностью выявлять беременных, угрожаемых по развитию преэклампсии до появления клинической симптоматики.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии. Материалы диссертации используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов, аспирантов, а также для повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов из различных регионов России. Разработанная на основании полученных результатов тактика ведения беременности у женщин группы риска по развитию преэклампсии используется в практической деятельности акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Определены пределы и перспективы практического использования теории на практике, создана модель эффективного применения знаний, система практических рекомендаций диагностики и прогнозирования преэклампсии. Представлен алгоритм ведения беременных с преэклампсией. Оценка достоверности результатов исследования выявила, что были использованы современные методы сбора и обработки информации. Статистический анализ был произведен на персональном компьютере с использованием программы «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США) и электронных таблиц Microsoft Office Excel 2018. Результаты исследования были представлены в виде средних значений и стандартного отклонения $M(SD)$. Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро и Уилка. При сравнении средних значений использовали t -критерий Стьюдента, при сравнении частот использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Для выборок маленьких размеров был использован точный тест Фишера. Для определения диагностической информативности исследуемой модели

использовался ROC-анализ (Receiver Operation Characteristic – операционная характеристика приемника). Данные ROC-анализа представлены в виде площади под кривой с 95% доверительным интервалом. Для статистической обработки результатов и построения графиков использовались программы Attestat (Россия) и OriginPro 8.5 (USA). Для расчётов использовался самостоятельно написанный код на языке R версии 3.5.1. Для континуальных переменных была показана недостаточная степень нормальности распределений, что обусловило использование непарного теста Манна-Уитни (доверительный уровень 0.95, двухсторонний), вычислены соответствующие показатели (U, p-value). Тем самым определено, между какими группами и по каким континуальным переменным имеется статистическое различие. Для континуальных переменных, отдельно для каждой группы, были определены среднее значение, стандартное отклонение, медианное значение, интерквартильный размах. Дискретные переменные для ряда показателей были преобразованы в бинарный вид. Для сравнения групп был использован точный критерий Фишера, и были получены значения p-value. Были вычислены величины OR и доверительный интервал для OR (уровень значимости 0.95). Тем самым определено, между какими группами и по каким дискретным переменным имеется статистическое различие.

Автор принимал непосредственное участие в определении и постановке целей и задач работы, разработке дизайна, систематизации данных литературы по теме диссертации и анализе клинико-anamnestических данных. Автор осуществлял ведение части пациентов в дородовом и послеродовом периоде, проводя родоразрешение и забор биологического материала. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01.

Председатель комиссии

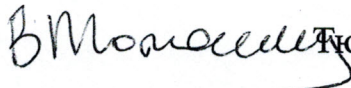
доктор медицинских наук, профессор



Тетруашвили Н.К.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Тютюнник В.Л.

доктор медицинских наук, профессор



Ходжаева З.С.

«13 Ноября 2019 г.