

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цахиловой Светланы Григорьевны на диссертационную работу Шелехина Артемия Павловича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение молекул клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.1.022.01 при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Работа Шелехина Артемия Павловича посвящена актуальной проблеме – поиску потенциальных биомаркеров для диагностики преэклампсии, а также маркеров, позволяющих прогнозировать степень тяжести и неонатальные осложнения при данном заболевании.

Несмотря на большое количество теорий развития преэклампсии, наиболее общепринятой является то, что неадекватная инвазия цитотрофобластов плода приводит к неполному ремоделированию сосудов в спиральных артериях матки. Возникающая в результате этого ишемия плаценты приводит к усилению окислительного стресса и высвобождению воспалительных цитокинов, антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), и неадекватному ответу иммунной системы матери с последующим системным воспалением.

Преэклампсия является опасным осложнением беременности, часто приводящим к тяжелым материнским и перинатальным осложнениям. Дифференциальную диагностику преэклампсии с другими осложнениями беременности проводят на основе оценки анамнеза пациентки с тщательным физикальным обследованием. Однако, даже при использовании соответствующих инструментальных и лабораторных методов исследованиями, своевременно установить диагноз и оценить тяжесть преэклампсии оказывается затруднительно, что препятствует выбору рациональной тактики и может вести к осложнениям у матери и плода.

В связи с этим большой научный интерес представляет поиск дополнительных биомаркеров, способных с высокой точностью диагностировать преэклампсию, а также прогнозировать неблагоприятные материнские и неонатальные исходы, что позволит оптимизировать тактику ведения и родоразрешения таких пациенток.

С этой точки зрения данная диссертационная работа своевременна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи.

Научная новизна

В результате исследования автором было обнаружено, что анализ клинико-anamнестических данных и определение соотношения sFlt-1/PlGF не всегда достаточно для точной и своевременной диагностики преэклампсии, что, в свою очередь, требует проведения дальнейших исследований по поиску маркеров. В работе проведен сравнительный анализ содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови при неосложненной беременности и преэклампсии, который показал повышение sVCAM-1 и sE-кадгерин при преэклампсии. При этом обнаружены корреляции с тяжестью и фенотипом данного осложнения. На основе полученных данных разработаны модели диагностики преэклампсии, прогнозирования материнских и неонатальных исходов. Установлена корреляционная связь между уровнем sVCAM-1 и sFlt-1 и соотношением sFlt-1/PlGF, что подтверждает участие данных молекул в патогенезе преэклампсии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Шелехина А.П. основаны на анализе данных обследования 493 пациенток. Проведено ретроспективное исследование 358

пациенток с гипертензивными осложнениями беременности и проспективное исследование, включающее 135 беременных, разделенных на 2 группы: с неосложненной беременностью и с преэклампсией. Проведен анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и неонатального периода. Дополнительно пациентки с преэклампсией были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести и фенотипа преэклампсии. В проспективном исследовании проведен анализ содержания молекул клеточной адгезии при неосложненной беременности и преэклампсии.

Объем исследования достаточен для получения объективных и достоверных результатов. В работе использованы современные и информативные лабораторные методы определения молекул клеточной адгезии (иммуноферментный анализ, мультиплексный анализ, вестерн-блот). Для обработки полученных данных использованы новейшие статистические программы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются обоснованными.

Практическая значимость

В диссертационной работе показана практическая значимость определения молекул клеточной адгезии sVCAM-1 и sE-кадгерин в плазме крови как для диагностики преэклампсии и оценки её тяжести, так и для прогнозирования неблагоприятных неонатальных исходов.

Полученные данные позволили разработать алгоритм обследования и тактики ведения беременных с преэклампсией, что поможет в оптимизации материнских и неонатальных исходов.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 рецензируемые статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении автором отражена актуальность изучаемой проблемы, противоречия современных данных о прогнозировании преэклампсии, обосновывается актуальность поиска биомаркеров, четко сформулирована цель исследования и определены конкретные задачи для ее решения.

Обзор литературы основан на подробном анализе публикаций по теме диссертации. В обзоре представлены современные научные представления о этиологии и патогенезе преэклампсии. Описаны методы диагностики и прогнозирования преэклампсии, в том числе изучение молекул клеточной адгезии. Детально освещена молекулярно-биологическая часть работы, а также обоснованность изучения молекул клеточной адгезии на основании большого числа проанализированных публикаций.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен план и объем обследования пациенток, описаны методики, дизайн исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, инструментальных, математических и статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования была проведена оценка уровня содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови беременных с применением иммуноферментного и мультиплексного анализа. Помимо вышеперечисленных специальных методов исследования, для определения

Е-кадгерина и sE-кадгерина в ткани плаценты использовался аналитический метод - вестерн-блот.

Результаты собственных исследований последовательно включают данные ретроспективного и проспективного исследования. На первом этапе проведён ретроспективный анализ и сравнительная оценка течения и исходов беременностей с гипертензивными расстройствами. Беременных разделили на 6 групп: с гестационной артериальной гипертензией, хронической артериальной гипертензией, умеренной и тяжелой преэклампсией, преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензией и неосложненным течением беременности. Показано, что к серьезным осложнениям и неблагоприятным исходам чаще всего приводят ранняя манифестация и тяжелая форма преэклампсии, а также преэклампсия, на фоне уже имеющейся хронической артериальной гипертензии. В группе беременных с хронической артериальной гипертензией наблюдалась высокая частота досрочного родоразрешения, что отражалось на неонатальных исходах. Таким образом, данная группа, по мнению авторов, заслуживает особого внимания. На следующем этапе проведено сравнение содержания молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин и sP-селектин) у женщин с неосложненным течением беременности и при преэклампсии. Были получены данные, позволяющие использовать определение молекулы sVCAM-1 в плазме крови в качестве диагностического маркера преэклампсии, для оценки тяжести данной патологии и как прогностический маркер неблагоприятных неонатальных осложнений. Следующая часть работы была посвящена сравнению содержания sE-кадгерина в плазме крови, а также sE-кадгерина и его мембранной формы (Е-кадгерина) в ткани плаценты при неосложненной беременности и преэклампсии. Полученные данные показали, что sE-кадгерин можно использовать в качестве диагностического маркера преэклампсии. Корреляционный анализ между молекулами клеточной адгезии и маркерами преэклампсии (sFlt-1, PlGF и их

соотношения) показал выраженную связь между sVCAM-1 и sFlt-1 и умеренную связь между sVCAM-1 и соотношением sFlt-1/PIGF, что подтвердило участие данной молекулы в патогенезе преэклампсии.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. Для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций.

Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В заключительной главе в обобщенном виде представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по обследованию и ведению пациенток с преэклампсией. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение молекул клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся критерии для формирования когорты пациенток по высокому риску развития преэклампсии, а также определены уровни концентрации молекул клеточной адгезии которые позволяют диагностировать преэклампсии, оценить тяжесть состояния и прогнозировать неблагоприятные исходы.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Шелехин Артемий Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины
Научно-образовательного института
клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

Цахилова Светлана Григорьевна

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

Ученый секретарь
ФГБУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Васюк Юрий Александрович

«29» 01 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4 Тел: +7(495) 609-67-00 e-mail: msmu@msmu.ru