

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»

Российской

профессор РАН Лукьянов С.А.

2019

## ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации  
Тютюнник Наталии Викторовны на тему: «Клинико-патогенетические  
особенности преэклампсии на основании изучения уровня антигликановых  
антител и углеводного профиля плаценты», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.01 – акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны посвящена  
ранней диагностике, прогнозированию и оценки степени тяжести преэклампсии  
в целях снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных  
исходов.

Преэклампсия относится к наиболее сложным и важным проблемам  
научного и практического акушерства, составляя основную часть всех  
гипертензивных состояний во время беременности. Преэклампсия осложняет от  
2% до 8% всех беременностей и остается одной из ведущих причин материнской  
и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ежегодно на нее

приходится 50-60 тыс. смертей, причем она преобладает в странах с низким и средним уровнем дохода. Данное осложнение беременности – мультисистемное расстройство, однако его этиология, патогенез и патофизиология изучены недостаточно. В настоящее время существует множество теорий развития преэклампсии, наиболее главной из которых является нарушение инвазии трофобласта и иммунологической толерантности, следствием которой является плацентарная ишемия, приводящая в дальнейшем к развитию системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и иммунной дезадаптации.

Поскольку этиология и патогенез преэклампсии до конца не выяснены, профилактика и максимально ранняя ее диагностика определяют направление для дальнейших исследований. Известно, что при гипертензивных расстройствах при беременности изменяется экспрессия гликанов гликокаликса в тканевых структурах плаценты, в связи с этим перспективным считается изучение углевод-белкового взаимодействия между клетками материнского и фетального происхождения в фетоплацентарной системе и оценке иммунного ответа на углеводные антигены. Накопленные к настоящему моменту данные позволяют рассчитывать, что изучение гликома плаценты, представляющего собой совокупность гликанов, позволит использовать его в клинической практике как предиктора преэклампсии.

Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает своевременность и важность диссертационной работы.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В ходе выполнения диссертационной работы автором проведено комплексное клинико-диагностическое обследование 178 женщин. При выполнении работы были использованы современные методы исследования.

Автором были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, подробно проанализировано течение данной беременности по триместрам, исходы родоразрешения, состояние здоровья новорожденных. Было проведено сравнение данных изменений в группах с преэклампсией и физиологическим течением беременности. Дополнительно к стандартным методикам в работе применены методы лектиновой гистохимии для изучения паттернов экспрессии углеводных остатков в составе гликанов, а также микрочиповый метод для изучения спектра антигликановых антител.

Анализ клинико-анамнестических данных, течения беременности, родов, послеродового периода, оценка состояния плода и новорожденного, морфологических особенностей последа и раннего неонатального периода подтвердил значимость анамнеза в выявлении группы риска развития преэклампсии, а также позволил создать прогностическую модель развития преэклампсии.

При изучении углеводного профиля плаценты и состава гликокаликса в терминальных ворсинах плаценты, был определен уровень антигликановых антител при физиологически протекающей беременности, с выделением спектра, ассоциированного с преэклампсией. Автором выявлено более низкое содержание гликоконъюгатов, детектируемых лектинами в гликокаликсе синцитиотрофобласта, по сравнению с гликокаликсом эндотелия при физиологической беременности. В исследовании убедительно показано, что изменения углеводного профиля в структурах плаценты наиболее выражены при тяжелой преэклампсии, что может быть следствием нарушения плацентации, развития системного воспалительного ответа и нарушения формирования толерантности к фетальным аллоантигенам.

Проведение комплексного исследования позволило автору уточнить новые звенья патогенеза преэклампсии с позиций нарушения иммунологической

толерантности и выделить наиболее значимые прогностические и диагностические критерии преэклампсии.

### **Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов**

Выполненная Тютюнник Наталией Вткторовной диссертационная работа имеет большое практическое значение.

На основании совокупности клинических и анамнестических данных, полученных в результате исследования, были выделены критерии, позволяющие отнести женщин в группу риска развития преэклампсии, а также разработана модель прогноза, позволяющая определить вероятность развития тяжелой преэклампсии с высокой чувствительностью и специфичностью.

В работе изучена экспрессия гликанов в структурах плаценты (синцитиотрофобласте и эндотелии терминальных ворсин) при физиологической беременности и при преэклампсии различной степени тяжести, что позволило показать значимые изменения в углеводном профиле плаценты при преэклампсии, особенно при тяжелой ее степени.

По результатам изучения иммунного статуса пациенток, автором выявлено значимое снижение антигликановых антител в периферической крови при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью, также были выявлены различия между умеренной и тяжелой преэклампсией по спектру антигликановых антител.

Полученные результаты обосновывают значимость определения антигликановых антител для верификации степени тяжести преэклампсии, что свидетельствует о перспективности их дальнейшего использования в качестве диагностических и прогностических маркеров.

На основании полученных результатов автором сформулирован алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии, использование которого поможет проводить своевременные диагностические и лечебные мероприятия и улучшить перинатальные исходы.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель достаточно широк и включает в себя 310 работ цитируемых авторов, из них 81 на русском и 229 на иностранных языках.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов обследования. Результаты исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты данного исследования можно использовать в разработке образовательных программ, сертификационных циклов, лекций для ординаторов и врачей акушеров-гинекологов. а также для подготовки информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в работу акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендован для работы врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной акушерско-гинекологической помощи.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 11 печатных работах, из которых 7 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

### **Недостатки работы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку данной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны на тему: «Клинико-патогенетические особенности преэклампсии на основании изучения уровня антигликановых антител и углеводного профиля плаценты», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкыновны и кандидата биологических наук Зиганшиной Марины Михайловны, представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по выявлению прогностических маркеров преэклампсии и оценки степени ее тяжести на основе изучения уровня антигликановых антител, а также по углеводному профилю плаценты. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Тютюнник Наталии Викторовны 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 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Тютюнник Наталии Викторовны на тему «Клинико-патогенетические особенности преэклампсии на основании изучения уровня антигликановых антител и углеводного профиля плаценты» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России протокол № 8 от « 26 » 03 2019 года.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Доброхотова

117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1,  
rsmu@rsmu.ru

Подпись заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

Милушкина Ольга Юрьевна