

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Зазерской Ирины Евгеньевны (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология) 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

Преэклампсия является одним из наиболее опасных осложнений беременности. Обычно проявляясь впервые возникшей артериальной гипертензией и протеинурией во второй половине беременности, преэклампсия может быстро прогрессировать до серьезных осложнений, включая смерть как матери, так и плода.

Хотя этиология преэклампсии все ещё обсуждается, многочисленные исследования показывают, что центральную роль в патогенезе преэклампсии играет нарушение плацентации с высвобождением молекул, которые вызывают иммунный ответ, который выражается в развитии системной воспалительной реакции.

Несмотря на широкое применение в клинической практике определения соотношения маркеров ангиогенеза sFlt-1 и PlGF для диагностики преэклампсии, а также поиск новых маркеров, до настоящего времени не удалось разработать модель, которая в достаточной степени позволяет прогнозировать исход беременности при преэклампсии.

Данные литературы указывают на значимую роль молекул клеточной адгезии (МКА) в патогенезе преэклампсии. Они участвуют в плацентации, поддержании целостности плацентарного барьера. Обнаружение их растворимой формы в крови беременной может свидетельствовать о патологических состояниях, происходящих в организме. Таким образом,

они могут быть использованы в качестве маркеров для диагностики и прогноза исходов при преэклампсии.

Диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича посвящена оптимизации диагностики, оценке тяжести и прогнозированию исходов при преэклампсии у беременных на основании определения в плазме крови молекул клеточной адгезии. Вышеизложенные данные обуславливают актуальность выбранной темы исследования и доказывают её своевременность и практическую значимость.

### **Научная новизна исследования**

В исследовании был комплексно изучен уровень содержания МКА (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин) в плазме крови и плаценте у женщин при неосложненной беременности и при преэклампсии. Продемонстрирована их роль в патогенезе преэклампсии. Установлено, что при преэклампсии повышено содержание в крови растворимой формы молекулы адгезии клеток сосудов-1 и растворимой формы E-кадгерина при преэклампсии. Так же показана значимость данных молекул в диагностике ранней и поздней форм преэклампсии, оценке ее тяжести, прогнозировании перинатальных исходов.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений в связи с достаточным количеством пациенток, включенных в исследование и применением самых современных методов статистической обработки материала.**

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной когорте обследуемых: 383 беременных с гипертензивными расстройствами и 110 женщин с неосложненной

беременностью. Автором приведена развернутая характеристика пациенток, описаны критерии включения и невключения в исследование. Методы, применяемые в данной работе, являются современными, высокоинформативными. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича имеет значение для решения актуальных проблем в диагностике и прогнозировании исходов при преэклампсии. В результате исследования разработаны прогностические модели, позволяющие прогнозировать преэклампсию и перинатальные исходы на основе клинических данных, полученных в I и II триместрах, а также определения молекул клеточной адгезии sVCAM-1 и sE-кадгерин. Разработан алгоритм обследования и ведения пациенток с подозрением на преэклампсию.

### **Оценка содержания и структуры диссертации**

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного текста, содержит 37 таблиц и 86 рисунков.

Введение содержит информацию о актуальности, научной новизне и практической значимости проведенного исследования. Сформулирована цель исследования и поставлены задачи для её решения. Представлены по-

ложения, выносимые на защиту, а также данные о личном вкладе автора и информация о внедрении результатов работы и ее апробации.

В обзоре литературы освещена проблема преэклампсии, а также её диагностики и прогнозирования. Рассматриваются исследования, ведущиеся в этой области и представлены уже существующие маркеры. Приведена информация о молекулах клеточной адгезии и их возможной роли в патологических процессах в организме человека. Сформулированы научные проблемы, требующие изучения и определяющие характер данного исследования.

Во второй главе представлен дизайн, методика и объем исследования. Приведена подробная клиническая характеристика всех изученных пациенток. Работа выполнена на достаточном материале с применением современных методов: клинико-anamнестических, лабораторных, инструментальных, статистических. Представлена подробная информация по примененным лабораторным методам исследования, а также описаны специальные методы исследования (иммуоферментный, мультиплексный анализ, вестерн-блоттинг). Анализ результатов проведен с применением современных статистических методов.

В третьей главе представлены результаты исследования. При проведении ретроспективного исследования по данным перинатального центра, в который были включены беременные с гипертензивными расстройствами, были установлены факторы риска на основе которых разработаны прогностические модели развития ПЭ. Далее было проведено проспективное исследование случай-контроль. Был проведен анализ содержания молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин) при неосложненной беременности и при преэклампсии. Статистически значимых различий содержания sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин между группами выявлено не было. Однако обнаружено статистически значимое повышение уровня sVCAM-1 при преэклампсии, задержке роста плода, нарушении маточно-плацентарного и фето-

плацентарного кровотока, неонатальных осложнениях. Также выявлено различие в уровне sVCAM-1 между умеренной и тяжелой, ранней и поздней преэклампсией. На основе определения уровня sVCAM-1 разработаны модели диагностики преэклампсии, а также прогнозирования неонатальных осложнений.

Затем было проведен анализ содержания sE-кадгерина в плазме крови, а также E-кадгерина и sE-кадгерина в плаценте при неосложненной беременности и при преэклампсии. Полученные данные показали повышение уровня sE-кадгерина в плазме крови и в плаценте при преэклампсии. Далее проведён корреляционный анализ связи молекул клеточной адгезии с растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 и плацентарным фактором роста при преэклампсии. Обнаружена умеренной тесноты корреляционная связь между sVCAM-1 с соотношением sFlt-1 и PlGF и выраженная связь между sVCAM-1 и sFlt-1.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме. Автору удалось логично и грамотно обосновать полученные результаты. Предложен алгоритм обследования и ведения беременных с подозрением на преэклампсию с учётом определения молекул клеточной адгезии (sVCAM-1 и sE-кадгерин).

Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют теме и содержанию диссертации.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Прошу ответить на вопросы:

1. Как вы объясните участие таких факторов как ОРВИ на ранних сроках беременности, ранний токсикоз в современном представлении этапов патогенеза преэклампсии?

2. В работе указано, что задержка роста плода и нарушение МПК и ФПК во 2 триместре являются факторами развития преэклампсии, на основе чего разработана прогностическая модель. Какие факты позволили Вам утверждать, что ЗВУР и НМПК во втором триместре беременности являются предикторами преэклампсии, а не ее проявлением ( « маточной» формой или первым этапом согласно патогенезу преэклампсии)?
3. Какое осложнение неонатального периода из включенных в «комплексный показатель» наиболее часто встречалось у новорожденных с преэклампсией? Установлена ли взаимосвязь про- и антиангиогенных факторов с молекулами клеточной адгезии в прогнозировании неонатальных осложнений при преэклампсии?
4. Что нового вносит корреляционная взаимосвязь про- и антиангиогенных факторов с молекулами клеточной адгезии в патогенез преэклампсии?

## **Заключение**

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют сделать вывод, что диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение молекул клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Баева Олега Радомировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии в отношении оптимизации тактики ведения беременных с преэклампсией.

Диссертационная работа Шелехина Артемия Павловича «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение молекул клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор  
заведующая кафедрой акушерства и  
гинекологии с клиникой  
Института медицинского образования  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России

Зазерская Ирина Евгеньевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зазерской И.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор



Недошивин Александр Олегович

« 31 » сентября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 Тел: +7(812)702-37-30 e-mail: fmrc@almazovcentre.ru