

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ходжаевой Зульфийи Сагдуллаевны на диссертацию Хлипуновой Дарьи Александровны на тему: «Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

### **Актуальность работы**

Работа Хлипуновой Д.А. посвящена актуальной в настоящее время проблеме – гипертензивным нарушениям у беременных. Данные осложнения беременности в настоящее время имеют широкую распространенность и высокую частоту ассоциированных ближайших и отдаленных последствий как для матери организма, так и для плода. Проблема гипертензивных расстройств у беременных освещена достаточно подробно. Вместе с тем до настоящего времени остается ряд вопросов патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения, требующих дальнейшего изучения или уточнения.

Одним из спорных вопросов современного акушерства является дифференциальная диагностика генеза гипертензивных расстройств у беременных и оценка их степени тяжести, поскольку именно нозологическая форма артериальной гипертензии определяет оптимальную тактику ведения пациенток. Сегодня, в связи с широким развитием возможностей иммунологии репродукции, изучение иммунологических аспектов беременности и ее осложнений стало одним из самых актуальных и перспективных, и все больше исследователей приходят к выводу о значительной роли иммунных нарушений в развитии артериальной гипертензии у беременных. Однако остаются мало изученными особенности активации факторов врожденного иммунитета при гипертензивных расстройствах у беременных и, в частности, трансмиграционная активность периферических фагоцитов, а так же диагностическая значимость маркеров клеточной адгезии фагоцитов.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной не только в научном плане, но и для практического здравоохранения.

**Цель исследования** представлена четко и представляет собой разработку дифференциально-диагностического алгоритма гипертензивных расстройств различного генеза у беременных на основании изучения особенностей экспрессии молекул клеточной адгезии периферическими фагоцитами и выраженности дисфункции эндотелия.

#### **Достоверность и обоснованность результатов**

Объем исследований представляется достаточным для получения статистически значимых данных, а методическая часть соответствует основным требованиям к научным исследованиям. В работе представлены данные обследования 338 беременных женщин. Из них: 94 беременных с существовавшей ранее артериальной гипертензией, 65 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией, 99 женщин с преэклампсией и 80 беременных без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности (контрольная группа).

Автор использовал современные методы диагностики, наблюдения и статистической обработки данных. Обследование включало в себя комплекс клинических, биохимических и иммунологических исследований с использованием современных методик – проточной цитофлуориметрии, количественной полимеразной цепной реакции, иммуноферментного и иммунохемилюминисцентного анализа.

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют материалам, представленным в диссертации.

**Научная новизна исследования** очевидна. Автором получены данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Получены новые теоретические данные о ранжировании факторов риска развития преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Диссертантом впервые была сделана попытка определить значимость изменений трансмиграционной активности лейкоцитов в патогенезе различных нозологических форм гипертензивных расстройств у беременных.

Проведенным исследованием было установлено, что особенности клинических проявлений гестационных гипертензивных расстройств и маркеров эндотелиальной дисфункции коррелируют с изменением адгезионных свойств нейтрофилов и моноцитов, усилением протеолитической активности нейтрофилов. Впервые было показано, что при гипертензивных расстройствах у беременных различного генеза высокая трансмиграционная активность нейтрофилов обусловлена усилением ими экспрессии молекул межклеточного взаимодействия (L-селектина, PECAM-1, NCAM), а так же усилением синтеза MMP-9, а при преэклампсии еще и увеличением экспрессии молекул  $\alpha 2\beta 1$ -интегрина.

В диссертационной работе было установлено, что ограничение миграционной активности моноцитов при гипертензивных расстройствах у беременных различного генеза могло быть обусловлено высоким уровнем синтеза ингибиторов матриксных протеиназ – TIMP-1 и TIMP-2.

В результате исследования был выявлен новый диагностический маркер преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией – относительное содержание в периферической венозной крови беременных CD49b+ нейтрофилов, а так же новый диагностический маркер тяжелой преэклампсии – относительное содержание CD62L+ нейтрофилов в периферической крови.

Следует отметить **практическую значимость** представленной работы. Глубокий анализ полученных данных, проведенный автором, позволил выявить новые диагностические критерии развития преэклампсии. Автором установлены пограничные критерии относительного содержания CD49b+

нейтрофилов в периферической крови беременных женщин, являющиеся критериями диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией и CD62L+ нейтрофилов, являющиеся критериями диагностики тяжелой преэклампсии. На основании полученных данных разработан дифференциально-диагностический алгоритм гипертензивных расстройств различного генеза у беременных, включающий определение ряда высокоспецифичных и высокочувствительных иммунологических показателей: уровень CD11b+ моноцитов и содержание CD49b+, CD99+, CD62L+ нейтрофилов в периферической венозной крови.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Хлипуновой Д.А. построена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 полноценными таблицами и 50 рисунками, использованная литература современна и включает 312 источников, в том числе 220 источников зарубежной литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается.

В работе приведен глубокий анализ литературы по теме научного исследования, представлены современные положения о гипертензивных расстройствах беременных. Дана широкая клиническая характеристика обследованных женщин. В главах, посвященных собственным исследованиям, автор наглядно представляет полученные данные, на основании использования современных методов вариационной статистики убедительно обосновывает, что развитие гипертензивных расстройств у беременных ассоциируется с усилением миграционного потенциала нейтрофилов, проявляющейся повышением их адгезивных и протеолитических свойств, что лежит в основе развития системного воспаления. Также в работе показано, что у беременных с гипертензивными расстройствами существуют явления эндотелиальной дисфункции, которые

патогенетически взаимосвязаны с изменением миграционной активности фагоцитов.

Автореферат диссертации дает полное представление об основных положениях диссертации и полностью соответствует ей.

Основные положения диссертации полно отражены в 22 научных работах (из них 9 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации научных результатов диссертаций).

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Хлипуновой Дарьи Александровны на тему: «Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных» является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по уточнению новых патогенетических механизмов формирования гипертензивных расстройств у беременных, на основании чего разработаны способы диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией и диагностики тяжелой преэклампсии, а так же предложен алгоритм дифференциальной диагностики данных осложнений беременности, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

Выводы логически вытекают из поставленных задач и в полной мере отражают анализ результатов исследования. Полученные в диссертационном исследовании данные представляют большой научно-практический интерес, разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Хлипунова Д.А. достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент  
главный научный сотрудник 1-го  
акушерского отделения патологии  
беременности ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4  
+7(495)5314444  
secretariat@oparina4.ru

15.01.16г.

Подпись д.м.н., проф. Ходжаевой З. С. заверяю  
ученый секретарь ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России,  
к.м.н., доц.



Павлович Станислав Владиславович

