

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкиновны на диссертационную работу Хизриевой Заиры Сайпутдиновны на тему: «Клинико-диагностическое значение исследования дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции у женщин с преэклампсией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Тема диссертационной работы Хизриевой З.С. обладает несомненной актуальностью, поскольку посвящена изучению преэклампсии – тяжелого осложнения беременности, вносящего существенный вклад в материнскую и перинатальную смертность. Мультисистемный характер данной патологии обуславливает развитие жизнеугрожающих состояний у матери (эклампсия, HELLP-синдром, полиорганная недостаточность) и плода (задержка роста, антенатальная гибель), а также определяет высокий риск отдаленных негативных последствий для здоровья женщин и детей.

Недостаточная изученность патогенеза ограничивает возможности прогнозирования и патогенетической терапии данного осложнения беременности. Несмотря на растущий интерес к роли системного иммуновоспалительного ответа и митохондриальной дисфункции при преэклампсии, их взаимодействие, в частности, взаимосвязь между дисрегуляцией В-лимфоцитов и нарушениями митохондриальной функции в трофобласте, остается неисследованной. В связи с этим, перспективным направлением представляется комплексное изучение данных механизмов для выявления новых диагностических и дифференциально-диагностических биомаркеров.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Хизриевой З.С., несомненно, актуальна, так как несет в себе расширение научных представлений в данной области и решение практических проблем.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, представляют собой обоснованные, аргументированные и логично представленные данные собственных исследований, достоверность которых не вызывает сомнений. Работа проведена на достаточном количестве материала (165 беременных женщин, из которых 98 женщин с преэклампсией различной степени тяжести, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, и 67 женщин без признаков гипертензивных расстройств) с использованием современных лабораторных и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, являются научно обоснованными. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов диссертационной работы.

Научная новизна

Впервые на системном уровне установлена ассоциация между экспрессией специфических иммунологических маркеров и степенью тяжести преэклампсии: повышенная экспрессия sTLR9 ассоциирована с умеренными формами патологии, тогда как усиление BAFFR-экспрессии коррелирует с тяжелым течением данного осложнения.

Продemonстрировано, что в децидуальной оболочке плаценты при преэклампсии активизируется процесс созревания наивных В-лимфоцитов и происходит истощение пула непереключенных В-клеток памяти, наиболее выраженное при тяжелых формах заболевания.

В результате комплексного сравнительного морфологического анализа цитотрофобласта базальной пластинки плацент с применением трансмиссионной электронной микроскопии и иммуногистохимического исследования маркеров митохондриальной функции (TFAM, NADH+, цитохром С) установлены ранее не описанные морфофункциональные механизмы формирования митохондриальной дисфункции, заключающиеся в

значительном снижении экспрессии TFAM, NADH+ и цитохрома С в сочетании с топографическими, морфометрическими и ультраструктурными признаками деструкции митохондриального аппарата.

Существенным достижением является установление прогностической значимости относительного содержания периферических sTLR9+ В-лимфоцитов в развитии церебральной ишемии новорожденных от матерей с преэклампсией.

Практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Хизриевой З.С. обладает несомненной теоретической и практической значимостью. Теоретическая ценность заключается в расширении фундаментальных представлений о роли нарушений дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции плаценты в патогенезе преэклампсии.

Предложен новый способ прогнозирования церебральной ишемии новорожденных у матерей с преэклампсией, основанный на определении относительного содержания периферических В-клеток, экспрессирующих поверхностную форму TLR9 в популяции CD20+ В-лимфоцитов (sTLR9+ В-лимфоциты) (патент № 2819655 от 20.09.2024). Данный метод прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Кроме этого, автором были предложены дополнительные дифференциально-диагностические критерии степени тяжести преэклампсии и оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Клинической практике предложен оптимизированный алгоритм ведения пациенток с преэклампсией.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и построена по традиционному плану. Работа состоит из введения, обзора

литературы, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, состоящего из 213 источников. Работа проиллюстрирована достаточным количеством материала, содержит 21 таблицу, 32 рисунка и 1 приложение.

В разделе «Введение» убедительно обосновывается актуальность выбранной темы диссертации. Цель исследования сформулирована четко и отражает суть диссертационной работы. Для реализации поставленных целей автором поставлено 4 задачи. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации и отражает актуальность проблемы данного осложнения беременности в современном акушерстве. В главе подробно приводятся данные об изменениях иммунного статуса как при нормально протекающей беременности, так и при беременности, осложненной преэклампсией разной степенью тяжести, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии.

Вторая глава посвящена характеристике обследованных беременных и методам исследования. В настоящей главе четко и ясно описаны дизайн исследования, критерии включения и невключения беременных в исследуемые группы. Методы исследования современны и актуальны.

Третья, четвертая и пятая главы диссертации представлены результатами собственных исследований. В третьей главе автором приводится подробная клиническая характеристика обследованных женщин и исходов их беременностей в зависимости от степени тяжести преэклампсии. На основании проведенного анализа автором было доказано, что преэклампсия, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, оказывает негативное влияние на течение беременности. Установлено, что развитие данных форм гипертензивных расстройств повышает частоту перинатальной патологии у новорожденных.

Четвертая глава диссертации посвящена анализу дифференцировки В-лимфоцитов в периферической крови беременных и в плаценте. Данные подробно описаны в тексте, а также наглядно отражены в таблицах и рисунках с указанием уровней значимости отличий между группами. Проведенный автором ROC-анализ позволил разработать дополнительные диагностические критерии степени тяжести преэклампсии и оценки эффективности проводимой терапии, а также новые прогностические критерии формирования церебральной ишемии у новорожденных от матерей с данным осложнением беременности.

В пятой главе анализируются патоморфологические и иммуногистохимические маркеры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта базальной пластинки плацент при различных вариантах преэклампсии. Данные наглядно отражены в таблицах и рисунках с указанием уровня значимости отличий между группами. Проведенный автором ROC-анализ позволил разработать дополнительные диагностические критерии оценки степени тяжести преэклампсии с помощью иммуногистохимического исследования базальной пластинки плаценты.

В шестой главе диссертантом достаточно логично и полно обобщены и обсуждены результаты проведенного исследования. Сопоставляя полученные результаты с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, автор приводит возможные причины, выявленных изменений у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. В конце главы представлено приложение с разработанным диссертантом алгоритмом ведения пациенток с преэклампсией. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, логически вытекают из полученных данных.

Материалы диссертации нашли отражение в 19 опубликованных работах, 6 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, что является достаточным для отражения

основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук.

Общая оценка работы положительная. Работа изложена в научном стиле, изложена последовательно и представляет собой законченный труд. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Хизриевой З.С. по содержанию и оформлению диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Хизриевой З.С. оформлен в классической форме, соответствует основным положениям работы и полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хизриевой Заиры Сайпутдиновны на тему «Клинико-диагностическое значение исследования дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции у женщин с преэклампсией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи: получены новые данные об особенностях дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции базальной пластинки плацент у пациенток с преэклампсией, а также разработаны критерии степени тяжести преэклампсии, оценки эффективности проводимой терапии и прогнозирования риска церебральной ишемии у новорожденных, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Хизриевой Заиры Сайпутдиновны по актуальности темы, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Хизриева Заира Сайпутдиновна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заместитель генерального директора по научной работе –
директор Института акушерства
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В. И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Кан Наталья Енкиновна

Подпись д.м.н., профессора Кан Натальи Енкиновны «заверяю»:

Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В. И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

« 10 » ноября 2025 г.