

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Никитиной Натальи Александровны
на диссертацию 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 проведенного исследования. Исследование, представленное в диссертационной работе Хизриевой З.С., посвящено крайне актуальной проблеме акушерства — преэклампсии. Это обусловлено высокой ее распространенностью, отсутствием детального понимания патогенеза, а также высокими показателями перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности, включая долгосрочные осложнения для здоровья как матери, так и ребенка. Ограниченное понимание механизмов развития преэклампсии затрудняет разработку мер по ее прогнозированию и патогенетическому лечению. Несмотря на актуальность исследования иммунологического статуса в патогенеза преэклампсии, особенности дифференцировки децидуальных В-лимфоцитов и параметров митохондриальной дисфункции в плаценте у женщин с преэклампсией остаются неизученными. В связи с этим, комплексный анализ указанных процессов является актуальной задачей, решение которой позволит выявить новые критерии степени тяжести преэклампсии, эффективности проводимой антигипертензивной терапии и прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных.

Актуальность диссертационного исследования Хизриевой З.С. не вызывает сомнений, поскольку оно вносит значительный вклад в развитие научных знаний и предлагает решение ряда практических задач в данной области.

Достоверность и обоснованность результатов. Цель и задачи диссертационного исследования Хизриевой З.С. решены в полном объеме. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, их новизна и достоверность в полном объеме подтверждена результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Результаты исследования основаны на достаточной клинической группе пациенток. В исследование вошли 165 беременных женщин, основную группу составили 98 женщин с преэклампсией различной степени тяжести, контрольную - 67 женщин без признаков гипертензивных расстройств. При выполнении

работы автором были использованы клинические, современные лабораторные и статистические методики исследования, представившие возможность решить поставленные задачи на высоком методологическом уровне. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, приложением, что подтверждает достоверность проведенных исследований.

Научная новизна исследования. Результаты исследования впервые демонстрируют системную взаимосвязь между уровнем экспрессии иммунологических маркеров и клинической тяжестью преэклампсии. Автором впервые выявлено, что повышенная экспрессия sTLR9 характерна для умеренных форм патологии, тогда как усиленная экспрессия BAFFR коррелирует с тяжелым течением заболевания.

Результаты исследования также выявили значимые изменения в пуле В-лимфоцитов децидуальной оболочки при преэклампсии, характеризующиеся активацией дифференцировки наивных В-клеток и существенным снижением количества непереключенных В-лимфоцитов памяти. Установлено, что степень выявленных нарушений напрямую коррелирует с тяжестью течения заболевания, достигая максимальной выраженности при тяжелых формах патологии.

Диссертантом впервые установлены ранее не описанные иммунногистохимические маркеры митохондриальной дисфункции базальной пластинки плаценты, заключающиеся в значительном снижении экспрессии TFAM, NADH+ и цитохрома С в сочетании с топографическими, морфометрическими и ультраструктурными признаками деструкции митохондриального аппарата.

Ключевым достижением исследования следует считать установление взаимосвязи между уровнем периферических sTLR9+ В-лимфоцитов и вероятностью развития церебральной ишемии у новорожденных, что позволяет использовать данный показатель для прогнозирования перинатальных осложнений при преэклампсии.

Практическая значимость результатов исследования. Диссертационное исследование Хизриевой З.С. обладает высокой научной значимостью, сочетающей теоретическую и практическую ценность. В теоретическом аспекте работа вносит существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о патогенезе преэклампсии, раскрывая новые механизмы взаимосвязи между нарушениями дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункцией плаценты.

Автором получен патент на изобретение по «Способу прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» (патент № 2819655 от 20.09.2024), в котором на основании относительного содержания периферических В-клеток, экспрессирующих поверхностную форму TLR9 в популяции CD20+ В-лимфоцитов у беременных женщин прогнозируют церебральную ишемию у новорожденных. Значимым практическим результатом работы стала разработка дополнительных дифференциально-диагностических критериев оценки степени тяжести преэклампсии, эффективности антигипертензивной терапии и оптимизация алгоритма ведения пациенток с данной патологией.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа объемом из 191 страницы машинописного текста имеет традиционную структуру и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы из 213 источников. Изложение материалов работы сопровождается 21 таблицей, 32 рисунками и 1 приложением.

Проведенный аналитический обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором современных достижений в изучении преэклампсии. Особое внимание уделено сравнительному анализу изменений иммунного статуса при физиологической беременности и при преэклампсии различной степени тяжести, включая сочетанные формы патологии на фоне хронической артериальной гипертензии. Во второй главе представлены характеристика обследованных пациенток и методы исследования. Дизайн исследования, критерии включения и невключения описаны четко и структурировано. Примененные в работе методики являются современными и соответствуют современным научным стандартам.

Результаты собственных исследований изложены в трех заключительных главах диссертации. В третьей главе детально охарактеризованы клинические особенности течения беременности у обследованных женщин в зависимости от тяжести преэклампсии. В четвертой главе представлен анализ дифференцировки В-лимфоцитов в периферической крови и плацентарной ткани. Результаты, наглядно отраженные в таблицах и рисунках со статистическими показателями, послужили основой для ROC-анализа. На его базе разработаны новые диагностические критерии тяжести преэклампсии, показатели эффективности терапии и предикторы церебральной ишемии у новорожденных. Пятая глава содержит комплексный анализ патоморфологических и иммуногистохимических маркеров

митохондриальной дисфункции цитотрофобласта базальной пластинки плацент при различных клинических вариантах преэклампсии. Полученные результаты детально проанализированы в текстовом изложении и наглядно визуализированы посредством таблиц и иллюстраций с указанием статистически значимых межгрупповых различий. На основании проведенного ROC-анализа автором выявлены дополнительные диагностические критерии оценки степени тяжести преэклампсии, основанные на иммуногистохимическом исследовании уровня экспрессии маркеров митохондриальной дисфункции образцов базальной пластинки плаценты.

В шестой главе диссертации представлено логичное и комплексное обобщение результатов проведенного исследования. Автор проводит сравнительный анализ полученных данных с современными положениями отечественной и зарубежной литературы, предлагая обоснованное объяснение выявленных патологических изменений у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Представлено приложение с разработанным алгоритмом ведения пациенток с преэклампсией.

Сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из поставленных цели и задач работы и полностью отражают достигнутые результаты.

По материалам диссертации но. опубликовано 19 печатных работ, в том числе 6 статей, включенных в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Данный объем и качественный состав публикаций в полной мере соответствуют требованиям к представлению основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа Хизриевой З.С. не имеет существенных замечаний и может быть оценена положительно.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Автореферат диссертации Хизриевой З.С. выполнен в соответствии с установленными требованиями, адекватно отражает ключевые положения диссертационного исследования и полно представляет его основное содержание.

Заключение. На основании вышеизложенного можно заключить, что 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, представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование. В работе решена актуальная научно-практическая задача — на основании изучения дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции в базальной пластинке плацент пациенток с преэклампсией усовершенствован алгоритм ведения пациенток с данной патологией, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Хизриевой З.С. 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:

д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1,
Институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
3.1.4. Акушерство и гинекология
« 25 » Х 2025 г.

Никитина Наталья Александровна

Подпись д.м.н., профессора Никитиной Н.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор  Воскресенская Ольга Николаевна
119991, г. Москва
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: +7 (495) 609-14-00
E-mail: nikitina_na1@staff.sechenov.ru