

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора,  
профессора РАН  
Шмакова Романа Георгиевича  
на диссертационную работу Васильевой Маргариты Юрьевны  
«Особенности обмена растворимого эндоглина и церулоплазмнина при  
преэклампсии»,  
представленную к защите на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология

*Актуальность темы диссертационного исследования.* Одной из нерешенных задач современного акушерства можно считать преэклампсию. Входя в группу больших акушерских синдромов, преэклампсия остаётся в числе ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Масштаб распространения во всем мире, неясность патогенеза, отсутствие стандартизованных высокоточных методов прогнозирования и диагностики, а также невозможность этиотропного лечения указывают на актуальность изучения преэклампсии.

Внедрение в клиническую практику автоматизированного расчета вероятности развития преэклампсии с помощью биохимических показателей и данных ультразвукового исследования в сочетании с оценкой стратификационных факторов риска значительно расширило возможность выделения когорты беременных, нуждающихся в медикаментозной профилактике заболевания и усиленном амбулаторном контроле. Однако частота развития преэклампсии даже с имеющимися клиничко-лабораторными возможностями по-прежнему сохраняется на высоком уровне как в Российской Федерации, так и в других странах мира.

В ряде случаев несмотря на проводимую профилактику наблюдается развитие клинической картины преэклампсии, что ставит перед врачом проблему оценки вероятности пролонгирования беременности и условий наблюдения за пациентами, как то амбулаторный или стационарный уровень оказания медицинской помощи. На сегодняшний день в арсенале практического врача имеется возможность лабораторного уточнения диагноза преэклампсии с помощью оценки соотношения sFlt-1/ PlGF (концентрации растворимой тирозинкиназы к плацентарному фактору роста), однако

пороговые значения этих показателей не являются универсальными и возможны иные референсные интервалы, разработанные лабораториями или предоставленные компаниями-разработчиками.

Именно изучению вклада в этиопатогенез преэклампсии и определению пороговых значений новых биохимических маркеров – растворимого эндоглина и церулоплазмينا, – для расчета вероятности тяжелой степени гестационного осложнения посвящена диссертационная работа Васильевой Маргариты Юрьевны, что указывает на актуальность исследования, цель которого – оценить роль изученных показателей в прогнозе течения преэклампсии.

#### ***Научная новизна и практическая значимость результатов исследования.***

Полученные диссертантом данные отличаются научной новизной. Автором проведен анализ симптомов, инструментально-лабораторного обследования и представлен клинический портрет пациенток с преэклампсией, у которых наблюдались многократные повышения растворимого эндоглина, что указывает на значимость данного антиангиогенного фактора в патогенезе преэклампсии.

В работе показана динамика уровня растворимого эндоглина, определенного в разных биологических средах, от состояния беременности к послеродовому периоду при патологической и физиологической гестации.

Особый интерес не только для науки, но и для практики в данном исследовании представляют пороговые значения растворимого эндоглина установленные для прогнозирования преэклампсии с неблагоприятными исходами, что определяет своевременность акушерской тактики.

Оценка уровня эталонных про- и антиангиогенных факторов при преэклампсии - sF1T-1 и P1GF, - позволила автору установить пороговые значения для проведения дифференциальной диагностики степени тяжести преэклампсии во время беременности, не отягощенной гипертензионным анамнезом. Дополняет возможность диагностики выявленный коэффициент церулоплазмин / растворимый эндоглин, определение которого в послеродовом периоде позволяет различить после экстренного родоразрешения непосредственно тяжелую преэклампсию или гипертонический криз у пациенток с хронической артериальной гипертензией.

Продемонстрированное сохранение высоких концентраций растворимого эндоглина в послеродовом периоде доказывает сохранение эндотелиальной дисфункции после родоразрешения пациенток с тяжёлой преэклампсией, что требует персонализированного ведения таких женщин для проведения своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

*Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.* Автором подробно изучено современное представление о проблеме с помощью анализа 101 источника научной литературы (14 отечественных, 87 зарубежных авторов).

Для решения поставленных задач разработан соответствующий дизайн исследования. Цели, задачи сформулированы четко, корректны и полностью решены. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений и выводов определяются выполнением на большом клиническом материале. В проспективное когортное исследование были включены 130 беременных, у которых подробно оценены течение и исходы беременности в сопоставлении с клинико-лабораторными данными на разных этапах – при беременности и после родоразрешения.

Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, выбранные соискателем для выполнения последовательно поставленных 5 задач современны и применены на сертифицированном оборудовании. Оценка растворимого эндоглина с помощью новой тест-системы иммуноферментного анализа, разработанной отечественными учеными, может рассматриваться в качестве отдельной новизны выбора диагностических тестов в практике акушеров-гинекологов.

Диссертантом применены подходящие характеру распределения изучаемых признаков и величин методы статистического анализа, выполненные с помощью статистической программы StatTech (Статтех, Россия), разработанной отечественными авторами.

*Содержание и оформление диссертации.* Диссертационная работа Васильевой Маргариты Юрьевны изложена на 116 страницах машинописного текста по общепринятому плану, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов,

практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и содержит 27 таблиц. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, выполнена в традиционной форме.

В разделе *«Введение»* диссертант аргументированно обосновал актуальность проблемы, сформулировал цель и задачи – четкие, последовательные и логично вытекающие из поставленной цели, отразил обоснованные научную новизну и практическую значимость. *«Положения, выносимые на защиту»* отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

В главе *«Обзор литературы»* подробно отражен глубокий анализ современных данных. Детально представлено место про- и антиангиогенных факторов в современной теории патогенеза, в том числе исследованных в ходе работы показателей – гликопротеина эндоглин и церулоплазмина. Обзор легко читается и написан хорошим русским языком.

Глава *«Материалы и методы»* включает в себя описание дизайна исследования, использованные клиничко-лабораторные методы исследования и статистической обработки материала. Использованные автором методики современны и соответствуют решению поставленных задач.

Обращает на себя внимание оценка исследованных показателей в разных биологических средах и соответствующий анализ клинической картины заболевания на протяжении беременности и послеродового периода, что позволило автору далее разносторонне обосновать выводы.

В главе *«Результаты собственных исследований»* систематизировано фактический материал с логичной подачей и лаконичной иллюстрацией. Диссертант последовательно и доказательно представил клиническую характеристику в исследованных группах. Представлены результаты лабораторных исследований, начиная с сравнительного анализа различных тест-систем и последующего обоснования выбора новой панели для иммуноферментного анализа, позволяющей с высокой чувствительностью определять концентрацию растворимого эндоглина в сыворотке крови и моче. Выполнен анализ исследованных лабораторных показателей с клиническими проявлениями, данными ультразвукового исследования, что позволяет расширить представление о вкладе изученных маркеров в патогенез преэклампсии.

Автором описаны результаты оценки лабораторных параметров на фоне стандартной терапии заболевания и с добавлением Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в динамике – с момента начала лечения и до контроля в послеродовом периоде.

В разделе *«Заключение»* представлено обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других исследователей. Глава написана в классическом научном стиле и логично интерпретирует полученные результаты.

*«Выводы»* соответствуют задачам проведенного исследования, свидетельствуют, что автор поставленную цель достиг.

Раздел *«Практические рекомендации»* основаны на результатах исследования, полученных диссертантом. Перспективным является определение концентрации растворимого эндоглина в моче при дебюте клинических проявлений преэклампсии в III триместре беременности для прогнозирования течения заболевания. Знание о пороговом значении уровня растворимого эндоглина в моче и его связи с развитием тяжелой степени заболевания закладывает собой возможность дальнейших исследований по разработке диагностических систем по типу тест-полосок для применения в амбулаторной практике акушера-гинеколога, что представлено в разделе *«Перспективы дальнейшей разработки темы»*.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу.

Автореферат написан согласно требованиям ВАК Министерства Образования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах диссертационной работы Васильевой Маргариты Юрьевны нет.

***Внедрение полученных результатов исследования.*** Основные результаты научного исследования широко представлены на научно-практических конференциях российских и зарубежных. Работа награждена дипломом I степени на конкурсе молодых ученых в рамках XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» (Москва, 2022).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации диссертационных исследований (из них 1 – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных Scopus); 1 статья в зарубежном издании, рецензируемом международной базой данных Scopus и 5 тезисов – в изданиях научных съездов и конференций (3 – в отечественных и 2 – в зарубежных).

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с клиникой и лечебную работу подразделений Перинатального центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В процессе ознакомления с диссертацией возник следующий вопрос:

Уважаемая Маргарита Юрьевна, в Вашей работе представлены результаты, демонстрирующие ассоциацию уровня растворимого эндоглина с выраженностью клинической симптоматики преэклампсии. Как Вы считаете, может ли быть использована оценка концентрации растворимого эндоглина в ранних сроках гестации на доклиническом этапе в I триместре беременности в качестве предиктора развития преэклампсии?

Поставленный вопрос носит дискуссионный характер и не влияет на научно-практическую ценность и положительную оценку диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании представленных в исследовании данных можно с полным основанием полагать, что диссертационная работа Васильевой Маргариты Юрьевны «Особенности обмена растворимого эндоглина и церулоплазмينا при преэклампсии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-

практической задачи для акушерства – обосновано определение растворимого эндоглина и церулоплазмينا для прогнозирования течения преэклампсии и её исходов. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Васильевой Маргариты Юрьевны полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор, Васильева Маргарита Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

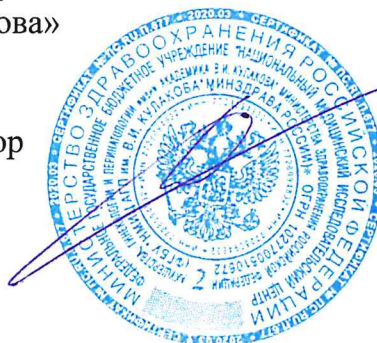
### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, директор  
Института акушерства

Шмаков Роман Георгиевич

Подпись д.м.н., профессора Шмакова Р.Г.  
заверяю.

Заместитель Директора по научной работе  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Доктор медицинских наук, профессор



Дегтярев  
Дмитрий Николаевич

« 30 » 11 2023 г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4

Телефон: +7 495 531-44-44

Электронная почта: info@oparina4.ru