

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделом патоморфологии ФГБНУ Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевны на диссертационное исследование Вороновой Ольги Владимировны: «Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы Вороновой Ольги Владимировны не вызывает сомнений, так как преэклампсия является значимой медико-социальной проблемой в связи с высокой материнской, перинатальной заболеваемостью и смертностью. Следует подчеркнуть, что в структуре материнской смертности преэклампсия занимает лидирующее место, и по данным литературы является причиной материнской смертности в 40-80% случаев в развивающихся странах.

Этиологические факторы развития преэклампсии, несмотря на многочисленные исследования, так и остаются предметом дискуссии. Известно, что преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, отеками и проявлениями полиорганной дисфункции. Одними из важнейших проявлений преэклампсии является микроангиопатия с развитием системной эндотелиальной дисфункции и, прежде всего, повреждением микрососудов клубочков почек вследствие избыточного синтеза антиангиогенных факторов поврежденной плацентой.

Основным патогенетическим механизмом развития преэклампсии является нарушение процессов ремоделирования материнских артерий в

первую и вторую волну инвазии трофобласта с сохранением чувствительности сосудов к вазоконстрикторам. Абсолютные этиологические факторы патологии инвазии трофобласта неизвестны, однако в качестве триггеров рассматривают заболевания с исходной эндотелиальной дисфункцией (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, заболевания почек), а также иммунные и генетические факторы. Патология фибриноидной перестройки спиральных и миометриальных артерий лежит в основе развития «больших акушерских синдромов», характеризующихся широким спектром патологий гестации, таких, как самопроизвольные выкидыши, задержка роста плода, преждевременные роды, отслойка плаценты и преэклампсия. Основными путями предотвращения акушерских осложнений, угрожающих жизни матери и плода, является своевременная и оптимальная коррекция прегестационных и гестационных нарушений у пациенток группы высокого риска. Именно изучение морфологических характеристик плаценты, которым в клинической практике уделяется недостаточное внимание, позволит сформировать патогенетические подходы к практической реализации этих путей.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Вороновой Ольги Владимировны: «Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией» является весьма актуальной и имеет важное теоретическое и практическое значение.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования определяется репрезентативной выборкой

обследованных пациентов, использованием адекватных методов исследования и статистической обработки материала.

Сформулированные задачи соответствует цели исследования и для решения поставленных задач диссертантом проведено клинико-морфологическое исследование у 130 пациенток. Основную группу составили 110 пациенток с верифицированным диагнозом преэклампсии разной степени тяжести и 20 пациенток, беременность и роды которых протекали без осложнений. Проведено макроскопическое описание плаценты, микроскопическое исследование с использованием классических и дополнительных окрасок по ван Гизону, серебрение по Футу, ШИК-реакция на высоком уровне и сертифицированном оборудовании. Подробное морфометрическое исследование структур плацент по совокупности с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями позволили автору сформулировать положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, которые являются обоснованными.

Особого внимания заслуживает подробный анализ анамнестических данных, особенности течения настоящей беременности, родов, состояние новорожденного в первые 7 суток, результаты дополнительных методов обследования: данные УЗИ, кардиотокографии плода, доплерометрии маточных сосудов, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода, оценка концентрации оксида азота в крови. По результатам клинико-морфологических исследований диссертантом на защиту вынесено 3 положения.

Первое положение, сформулированное автором, свидетельствует, что облитерационная ангиопатия опорных ворсин может являться одним из критериев определения степени тяжести преэклампсии.

Во втором положении, выносимом на защиту, автор на основании данных морфометрических показателей сосудистого компонента плаценты обосновывает последовательное концентрическое сосудистое ремоделирование артериол опорных ворсин с облитерацией просвета и

снижением геометрической плотности капилляров терминальных ворсин.

Согласно последнему положению – прогрессирование плодовой васкулопатии при преэклампсии с развитием облитерационной ангиопатии в артериолах опорных ворсин приводит к неэффективности лекарственной терапии, что диктует необходимость проведения профилактической терапии сосудистой патологии для снижения риска ишемически-гипоксических нарушений у новорожденного.

Выводы обоснованы, аргументированы, вытекают из поставленных задач, отражают основные результаты исследования.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов,
выводов и рекомендаций, значимость для науки и производство
полученных данных**

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме клинических, лабораторных и морфологических методов, что позволило всесторонне подойти к решению поставленных задач. Полученные результаты подтверждаются использованием различных статистических методов (параметрических, непараметрических), регрессионного анализа с использованием программ Statistica 6.0. На основании анализа морфологических данных с использованием множественной регрессии разработаны модели прогноза развития структурных изменений сосудов плаценты с диагностической чувствительностью и специфичностью 100%.

Научная новизна исследования определяется последовательным методологическим подходом к рассмотрению проблемы облитерационной ангиопатии, как главного фактора формирования преэклампсии разной степени тяжести.

Автором впервые проведено сравнительное параллельное изучение

изменений сосудов ворсинчатого хориона при разной степени тяжести преэклампсии с помощью комплексного морфологического, эхографического (доплерометрия), биохимического (определение продукции оксида азота) исследований для оценки повреждения плаценты.

Впервые выделены стадии процесса развития преэклампсии и разработаны диагностические критерии различной степени тяжести с учетом выраженности облитерационной ангиопатии. Сформулирована комплексная количественная характеристика кровеносных сосудов ворсин, соединительнотканых структур плаценты при физиологической и осложненно протекающей беременности.

Впервые определены морфометрические показатели, характеризующие форму артериол опорных и промежуточных ворсин, коэффициент элонгации и облитерации, что позволило автору разработать морфологические критерии преэклампсии различной степени тяжести. Материалы диссертационной работы полностью отражены в 17 научных работах, 6 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях ВАК, 2 работы в зарубежных научных изданиях (Scopus).

Практическая значимость заключается в разработке 2 изобретений «Способ прогнозирования синдрома ишемически гипоксического повреждения ЦНС у новорожденных» (патент на изобретение RU 2440 576 C1 № 2440576 от 20.01.2012 г. заявка № 2010145713 от 09.11.2010 г.) и «Способ определения типа сосудистого ремоделирования артерий опорных ворсин плаценты при преэклампсии» (патент на изобретение RU 2782114 C1. Заявка: 2022108328, 28.03.2022). Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, централизованно внедрены в работу медицинских организаций Ростовской области и практическую работу акушеров-гинекологов, что, несомненно, является значимым для практического здравоохранения.

Диссертация соответствует паспорту специальности: 3.3.2 – Патологическая анатомия в пп. 2, 3, 4.

Личный вклад диссертанта

Исходя из данных, представленных в диссертации и автореферате, все результаты исследований получены лично автором или при его непосредственном участии на всех этапах проведенного исследования, включая планирование и выполнение исследований, аналитическую обработку данных, научное обоснование и обобщение полученных результатов, а также их оформление и публикацию.

Содержание и оформление диссертации, ее завершенность

Диссертационное исследование является завершенным. Диссертация оформлена в соответствии с современными требованиями, изложена на 196 страницах, иллюстрирована 21 таблицами, 75 рисунками и 1 схемой. Написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания изучаемого контингента и методов исследования, четырех глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 302 источника, из них 169 отечественных и 133 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования в практику, степень достоверности, апробация результатов, личный вклад автора и сведения о публикации.

Глава 1 Обзор литературы «Современные представления о преэклампсии» состоит из 5 подглав, представлены на 20 страницах. Представлен анализ мировой и отечественной литературы по проблеме

преэклампсии. Основной акцент сделан на морфологических характеристиках сосудистого компонента плаценты и облитерационной ангиопатии. Также представлен анализ литературы о связи преэклампсии с перинатальными исходами.

Глава 2 «Материалы и методы» представлена на 10 страницах, где подробно дана характеристика материала, критерии включения, исключения из исследования, морфологические, морфометрические, иммуногистохимические, биохимические и статистические методы исследования. Глава проиллюстрирована 2 таблицами.

Глава 3 «Морфологическая характеристика сосудисто-стромального компонента плаценты при преэклампсии» состоит из 4 подглав, представлена на 51 странице, иллюстрирована 62 рисунками хорошего качества. В главе подробно представлены результаты макроскопического исследования, гистологические исследования плацент с использованием разных окрасок и результаты качественной оценки иммуногистохимического исследования использованных маркеров (CD34+, VEGF-A, e-NOS).

Глава 4 «Морфометрическая характеристика сосудисто-стромального компонента плаценты при преэклампсии разной степени тяжести» подробно представлены результаты органомерических показателей, морфологических характеристик плацент при преэклампсии и тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией и сопоставлении с группой сравнения. Иллюстративный материал представлен в 6 рисунках и 11 таблицах.

Глава 5 «Клинико-морфологические сопоставления в системе мать-плацента-плод при преэклампсии разной степени тяжести» состоит из 3 подглав, представлена на 19 страниц, проиллюстрирована 2 рисунками и 6 таблицами. В главе представлены результаты доплерометрии маточно-плацентарных и плодовых сосудов, особенности метаболизма оксида

азота в крови, функциональное состояние новорожденных в исследованных группах.

Глава 6 «Обсуждение результатов» подробно излагает результаты собственных исследований и сопоставление с результатами других авторов. Глава представлена на 16 страницах, иллюстрирована 3 рисунками. Главу завершает описание разработки математической модели прогнозирования преэклампсии на основании особенностей морфогенеза облитерационной ангиопатии, возраста беременной, длительности течения преэклампсии, доплерометрических показателей сосудов матки и плаценты, содержания оксида азота в нейтрофилах в крови.

Заключение завершает основные результаты исследований, представлено на 2 страницах.

Выводы (5) и **практические рекомендации** (4), сформулированные автором, основываются на результатах исследования и логично связаны с целью и задачами. Представлен алгоритм прогнозирования риска гипоксически-ишемических повреждений ЦНС у новорожденного, что может быть использовано в клинической практике.

Автореферат соответствует требованиям и отражает основные данные диссертационной работы. Принципиальных замечаний к автореферату и диссертации нет. В процессе рецензирования диссертационного исследования есть ряд несущественных замечаний: отмечается некоторая несогласованность применения терминов и небрежность в интерпретации иммуногистохимических данных, редакционные ошибки в тексте диссертации. Данные замечания не являются принципиальными и не умаляют достоинств диссертационной работы.

Вопросы в качестве дискуссии

1. У пациенток основной группы в анамнезе были гинекологические заболевания?

2. Сколько пациенток в основной группе были в возрасте 16 лет? Патогномоничные морфологические признаки повреждения сосудистого русла плацент прослеживается у данных пациенток?
3. Хотела бы уточнить, почему не было проведено морфометрического исследования данных иммуногистохимического анализа?
4. С чем связано снижение экспрессии эндотелиального фактора VEGF-A в плацентах?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Вороновой Ольги Владимировны «Морфогенез облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент беременных с преэклампсией» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – разработка морфологических критериев оценки облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плацент при преэклампсии разной степени тяжести. Результаты диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для патологической анатомии, гистологии и для акушерства и гинекологии.

По своей актуальности, степени новизны, практической значимости, объему выполненных исследований, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в опубликованных работах диссертационные исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений

Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), а ее автор Воронова Ольга Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, в соответствии с приказом «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени» от 10.11.17 г № 1093 (с изменениями в редакции от 24.02.2021 г).

Официальный оппонент:

Заведующий отделом патоморфологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
доктор медицинских наук

(3.1.4 – акушерство и гинекология,

3.3.2 – патологическая анатомия)

Толибова

Гулрухсор Хайбуллоевна

Подпись доктора медицинских наук Толибовой Г. Х.

«заверяю»

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»

кандидат медицинских наук

« 6 » апреля 2023 года

Пачулия

Ольга Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, г. Санкт-Петербург

Менделеевская линия, д 3.

www.ott.ru

Тел.: +7(812)679-55-51

e-mail: iagmail@ott.ru