ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкыновна на диссертационную работу Казанчи Фатимы Байзетовны на тему «Совершенствование скринингового исследования преэклампсии у беременных», представленную в диссертационный совет 21.2.014.03, действующий на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационной работы Казанчи Ф.Б. обусловлена широкой распространенностью преэклампсии (ПЭ), как одного из основных осложнений беременности, ее значимым вкладом в структуру в материнской и младенческой заболеваемости и смертности, и отсутствием четких представлений о патогенетических механизмах развития данного патологического процесса.

Несмотря на то что полное понимание патогенеза преэклампсии остается не достигнутым, современная концепция предполагает двухступенчатый процесс. Первая стадия обусловлена нарушением инвазии трофобласта, приводящая к неадекватному ремоделированию спиральных артерий, что в свою очередь инициирует вторую стадию, которая включает материнскую реакцию на эндотелиальную дисфункцию и дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами, приводящие к клиническим проявлениям.

Точное прогнозирование и эффективная профилактика преэклампсии по-прежнему остаются нерешенными задачами. Необходимость прогнозирования данного осложнения беременности в первом триместре обусловлена потребностью в раннем выявлении женщин с высоким риском её развития для своевременного начала превентивных мероприятий. Кроме того, выделение групп риска обеспечивает возможность персонифицированного пренатального наблюдения, направленного на прогнозирование и раннее выявление клинических проявлений для своевременной их коррекции.

В настоящее время основными методами скрининга преэклампсии остаются анализ анамнестических факторов риска, ультразвуковая допплерография маточно-плацентарного кровотока и определение среднего

артериального давления. Однако, как справедливо отмечает автор, классически анализируемые факторы риска недостаточно точны и субъективны, что не позволяет эффективно прогнозировать развитие ПЭ. Отсутствие эффективных методов лечения данного осложнения диктует необходимость дальнейшего изучения этиопатогенетических механизмов с целью совершенствования методов ранней диагностики и прогнозирования. Поэтому актуальным является изучение новых биомаркеров (PIGF, VEGFR1), молекулярно-генетических предикторов, а также морфологических особенностей плацентарной ткани для разработки персонализированных подходов к ведению беременных группы высокого риска.

Высокая медико-социальная значимость преэклампсии, ограниченная эффективность существующих подходов к ее прогнозированию, а также сохраняющаяся неопределенность в отношении патогенетических механизмов развития эндотелиальной дисфункции обусловливают необходимость дальнейшего научного поиска. Изучение комплекса клинико-анамнестических, лабораторных, генетических и морфологических показателей плаценты у беременных с преэклампсией может оказаться эффективным инструментом для ранней оценки относительных рисков развития данного осложнения, что представляет научный и практический интерес, а также способствует расширению спектра научных задач в данной области.

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

Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов исследования, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Работа проведена на достаточном объеме выборки (проспективное наблюдение за 88 беременными, а также ретроспективное генетическое исследование с включением 201 пациентки) с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических, морфологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования.

Особую ценность представляет стратификация факторов риска на основании анамнестических данных: выделенные предикторы (преэклампсия в анамнезе, семейный анамнез, гипотрофия новорождённого при

предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет, коллагенозы) согласуются с современными представлениями о патогенезе заболевания и подкреплены количественными оценками относительного риска. Генетические ассоциации, установленные в рамках исследования по типу «случай-контроль», подкреплены расчётами относительного риска с указанием 95 % доверительных интервалов. Выявленные ассоциации носительства генотипа CT и T-аллеля полиморфного варианта 677C/T гена MTHFR, а также 4G-аллеля гена SERPINE-1 (PAI-I) с повышенным риском преэклампсии согласуются с данными литературы и расширяют представления о наследственных детерминантах данного осложнения.

Морфологическая часть работы выполнена на высоком методическом уровне: количественная оценка экспрессии тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии и эндоглина проведена с применением стандартизированных подходов, а статистическая обработка (с учётом непараметрического характера данных) позволила выявить значимые различия между группами. Полученные результаты подтверждают патофизиологические гипотезы, сформулированные в теоретической части работы.

Прогностическая модель на базе нейросетевых алгоритмов заслуживает отдельного внимания: заявленные показатели точности (76,5 %), чувствительности (62,5 %) и специфичности (90,2 %) демонстрируют возможность практического применения выбранного диссертантом подхода. При этом автор корректно отмечает потенциал дальнейшего совершенствования модели, что свидетельствует о научной зрелости проведённого анализа.

Клиническая часть, посвящённая оценке влияния приёма ацетилсалициловой кислоты, подкреплена сравнением долей (с применением критерия χ^2) и расчётом относительного риска развития протеинурии. Выявленное снижение доли протеинурии у пациенток, получавших АСК, согласуется с современными протоколами профилактики преэклампсии и придаёт работе дополнительную практическую значимость.

Сформулированные в диссертационной работе автором научные положения, выводы и практические рекомендации представляют собой обоснованные, аргументированные и логично представленные данные собственных исследований, достоверность которых не вызывает сомнений.

Статистическая обработка данных проведена корректно с использованием параметрических и непараметрических критериев, метода ROC-анализа и нейросетевого моделирования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, являются научно обоснованными.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Казанчи Ф.Б. является законченным научным исследованием. В комплексном исследовании пренатальных факторов риска, основанных на анализе биохимических маркеров – плацентарного фактора роста (PIGF) и рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 (VEGFR1), гистологический и иммуногистохимический анализы (тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы клеточной адгезии (PECAM-1, CD31) и эндоглин (CD105)) образцов плаценты, а также исследование 8 полиморфных вариантов генов – возможных факторов риска ПЭ, существенно расширило представление о патогенезе данного осложнения беременности.

Научная новизна работы заключается в комплексном клинико-лабораторном, молекулярно-генетическом и морфологическом анализе предикторов преэклампсии у беременных группы высокого риска. Диссертантом впервые в проспективном исследовании проведено сравнение частоты встречаемости анамнестических факторов риска с динамикой соотношения VEGFR1/PIGF. На основании полученных данных разработана нейросетевая модель прогнозирования преэклампсии, учитывающая анамнестические, клинические факторы риска и лабораторные показатели.

На основании иммуногистохимического исследования изучены маркеры экспрессии молекул сосудистой адгезии CD31 (PECAM-1) и эндоглина CD105 в плацентарной ткани у беременных в зависимости от рисков развития преэклампсии и исходов беременности. Показано, что у пациенток группы высокого риска отмечается статистически значимо низкий уровень экспрессии CD31 и высокий уровень экспрессии CD105, что расширяет представления о патогенезе эндотелиальной дисфункции.

В ходе исследования впервые показана роль 8 генетических полиморфизмов у беременных женщин с разным риском развития преэклампсии, в частности установлено, что носительство генотипа CT и T-аллеля полиморфного варианта 677C/T гена MTHFR, а также 4G-аллеля гена SERPINE-1 (PAI-I) увеличивает относительный риск возникновения ПЭ.

Установленные закономерности позволяют уточнить роль ангиогенного дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и наследственных детерминант в патогенезе плацентарных осложнений и прогнозировать риск развития преэклампсии.

Научно-практическая значимость полученных результатов

На основании полученных данных установлена диагностическая значимость определения уровней PIGF и VEGFR1 и их соотношения во втором триместре беременности (20–22 неделя) для ранней предикции ПЭ. Создание математической биомаркерной модели прогнозирования риска ПЭ, основанной на определении соотношения уровней VEGFR1/PIGF, позволило прогнозировать развитие преэклампсии с точностью 76,5 %, чувствительностью 62,5 % и специфичностью 90,2 %.

В диссертационной работе проведено клинико-лабораторное исследование в аспекте изучения эффективности профилактики ПЭ приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах (75 мг) у беременных группы высокого риска. Показано, что прием АСК с конца I – начала II триместра сопровождается статистически значимым повышением соотношения VEGFR1/PIGF и снижением удельного веса протеинурии в сроке 28–29 недель беременности, что подтверждает эффективность проводимой профилактики.

Для внедрения в практическое здравоохранение диссертантом разработан алгоритм стратификации риска развития преэклампсии, включающий оценку анамнестических факторов, определение биомаркеров, генетических полиморфизмов и использование нейросетевых моделей, что позволяет сформировать группу риска и способствует своевременной маршрутизации беременных для наблюдения и последующей профилактики осложнений.

Результаты, полученные в ходе исследования, были апробированы в женской консультации и гинекологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, в гинекологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая больница №4» Министерства здравоохранения Краснодарского края, разработанные в рамках диссертационного

исследования рекомендации, активно используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии №2 КубГМУ при обучении клинических ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Казанчи Ф.Б. изложена на 199 страницах машинописного текста и построена по традиционному плану. Состоит из введения, описания материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего 308 источников, а также приложения. Работа проиллюстрирована достаточным количеством материала, содержит 70 таблиц и 19 рисунков. Во введении четко обоснована актуальность диссертационной работы, грамотно сформулированы цели и задачи, определена новизна и практическое значение, изложены основные положения, вынесенные на защиту.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации. Также представлен дизайн исследования, состоявший из двух этапов, включающий проспективное и ретроспективное исследования.

В литературном обзоре подробно отражена актуальность проведенных исследований по проблемам, поднятым автором диссертации. Представленный фрагмент главы логично и системно раскрывает современную концепцию преэклампсии (ПЭ) – от молекулярных механизмов осложнения до отдалённых рисков для матери и ребёнка. Материал выстроен последовательно: от патофизиологического ядра (эндотелиальная дисфункция и ангиогенный дисбаланс) к клиническим и эпидемиологическим следствиям, а затем – к нерешённым вопросам, определяющим вектор дальнейших исследований.

Вторая глава включает описание материалов и методов исследования, дизайна, критериев включения и исключения, а также использованных статистических методов и методов обработки данных.

В последующих главах представлены полученные результаты собственных исследований. Диссертантом выявлены наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска формирования ПЭ (преэклампсия в анамнезе, семейный анамнез, гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет и коллагенозы). Проведен анализ уровней PIGF и VEGFR1 в I и II триместрах, установлено, что их соотношение имеет достоверные различия во втором триместре беременности.

Интересным является вопрос о роли морфологических и иммуногистохимических изменений в плацентарной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных группы высокого риска по развитию ПЭ отмечается статистически значимо низкий уровень экспрессии тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (CD31) и высокий уровень экспрессии эндоглина (CD105) по сравнению с группой сравнения. Также была установлена сильная обратная корреляционная связь между величинами экспрессии CD31 и CD105, что демонстрирует нарушение процессов ангиогенеза и ремоделирования сосудов.

Кроме того, диссертантом были выявлены корреляционные взаимозависимости между генетическими полиморфизмами и риском развития ПЭ, позволившие установить, что носительство генотипа CT и T-аллеля гена MTHFR, а также 4G-аллеля гена SERPINE-1 увеличивает относительный риск возникновения преэклампсии.

Результаты данного исследования дали основания для разработки нейросетевой модели прогнозирования ПЭ, способной обеспечить высокую точность ранней диагностики данного осложнения беременности.

В главе обсуждение полученных результатов автор проанализировала и сопоставила свои данные с данными публикаций аналогичных или близких по содержанию отечественных и зарубежных исследований. Выводы, сделанные автором, вытекают из полученных, статистически обработанных результатов и выявленных закономерностей. Сформулированные Казанчи Ф.Б. практические рекомендации будут актуальными и полезными для клинической практики. Материалы диссертации опубликованы в 8 научных работах, из которых 7 – в журналах, включенных в Перечень ВАК, в том числе получены 2 свидетельства о регистрации программ электронных

вычислительных машин.

Автореферат диссертации Казанчи Ф.Б. оформлен в классической форме, соответствует основным положениям работы и полностью отражает содержание диссертации.

Общая оценка работы положительная. Работа изложена в научном стиле, последовательно и представляет собой законченный труд. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к диссертационной работе Казанчи Фатимы Байзетовны нет.

В качестве научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В Вашем исследовании установлено повышение экспрессии эндоглина (CD105) в плацентарной ткани у беременных группы высокого риска по развитию ПЭ. Учитывая, что CD105 является маркером ангиогенеза и ремоделирования сосудов, как Вы объясняете его участие в патогенезе данного осложнения беременности?

2. В Вашем исследовании отмечено повышение соотношения VEGFR1/PIGF во втором триместре у пациенток группы высокого риска. Были ли выявлены различия в зависимости от срока манифестации и степени тяжести преэклампсии (ранняя и поздняя, умеренная и тяжелая)?

Вопросы носит уточняющий характер и не снижает положительной оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Казанчи Фатимы Байзетовны на тему: «Совершенствование скринингового исследования преэклампсии у беременных», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Андреевой Маргариты Дарчоевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является завершенным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научно-практическая задача в области акушерства и гинекологии – совершенствование методов раннего прогнозирования преэклампсии путем интеграции новых клинико-лабораторных, молекулярно-генетических и морфологических предикторов.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявленным к кандидатским диссертациям, а ее автор, Казанчи Фатима Байзетовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

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,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Наталья Енкыновна Кан

Подпись д.м.н., профессора Кан Н.Е. 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

Станислав Владиславович Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, улица Академика Опарина, д. 4.
Тел.: +7 (495) 531-44-44, e-mail: info@oparina4.ru, оф. сайт: https://ncagp.ru

«14» 10 2026 г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте на диссертацию Казанчи Фатимы Байзетовны на тему «Совершенствование скринингового исследования преэклампсии у беременных» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.03, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: http://www.ksma.ru)

Сведения об официальном оппоненте	
Фамилия **Имя Отчество**	Кан Наталья Енкыновна
Гражданство	Российская Федерация
Место основной работы (название организации, ведомство, город)	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России), г. Москва
Занимаемая должность	Заместитель генерального директора по научной работе – директор Института акушерства
Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	доктор медицинских наук 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)
Учёное звание	профессор
Шифр специальности, которую представляет при оппонировании	3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)
Данные о научной деятельности по заявленной научной	1. Тезиков, Ю. В. Обоснование клинических критериев для риск-стратификации беременных по тяжести течения преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. И. Халитова, В. Л. Тютюнник, Н. Е.

специальности за последние 5 лет: (от **5 до 15** публикаций из рецензируемых изданий, входящих Перечень ВАК, МБД, RSCI)	Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 1. – С. 44-54. – DOI 10.18565/aig.2024.255 2. Волочаева, М. В. Модель диагностики задержки роста плода с использованием функциональных методов исследования /М. В. Волочаева, А. В. Тимофеева, И. С. Федоров, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 2. – С. 31-39. – DOI 10.18565/aig.2025.15 3. Тютюнник, В. Л. Взаимосвязь перинатальных исходов при преэклампсии с динамикой содержания CD16+ моноцитов в периферической крови / В. Л. Тютюнник, Д. Д. Мирзабекова, Н. Е. Кан, О. И. Михайлова, А. М. Красный // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 73-80. – DOI 10.18565/aig.2024.168 4. Красный, А. М. Фенотипический профиль мононуклеарных клеток периферической крови при преэклампсии / А. М. Красный, Н. Е Кан., Д. Д. Мирзабекова, В. Л. Тютюнник, Е. А. Панасенко, А. А. Садекова // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 5. – С. 68-74. – doi 10.18565/aig.2023.27 5. Тезиков, Ю. В. Клинико-патогенетическое обоснование двухэтапной профилактики преэклампсии у женщин высокого риска с применением инсулиносенситай-зера для преконцепционной подготовки / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Э. М. Зуморина, А. Р. Азаматов, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, А. Л. Чекаловец, А. И. Борисова, А. М. Голоднова // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 9. – С. 60-71. – DOI 10.18565/aig.2023.139 6. Тезиков, Ю. В. Формирование преэклампсии с позиции отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта синдрома инсулинорезистентности / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, Э. М. Зуморина, А. И. Кузьмина // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 64-74. – DOI 10.18565/aig.2022.4.64-74

	7. Зиганшина, М. М. Сравнительная характеристика нарушений экспрессии сиалогликанов в структурах плацентарного барьера при преэклампсии и задержке роста плода / М. М. Зиганшина, Г. В. Куликова, А. И. Щеголев, Р. Г. Шмаков, Н. Е. Кан, Г. Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 2. – С. 252-257. – DOI 10.47056/0365-9615-2022-173-2-252-257

В соответствии с Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1 от 09.01.2020 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку данных подтверждаю.

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,
доктор медицинских наук, профессор Наталья Енкыновна Кан

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кан Н.Е. «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

«18» сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: +7(495) 531 44 44, info@oparina4.ru, ncagp.ru
сайт: https://ncagp.ru/index.php?_t8=209