

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны на диссертацию Вольф Юлии на тему «Клинико-генетические маркеры прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Преэклампсия является одной из основных причин материнских и перинатальных потерь. Однако, несмотря на определенные успехи при решении задачи прогнозирования и диагностики этого осложнения гестации, она до настоящего времени остается актуальной, в том числе, потому что отсутствуют эффективные критерии прогноза преэклампсии в зависимости от срока манифестации. Наследственная предрасположенность в значительной мере ассоциирована с полиморфизмом различных генов, частота встречаемости которых в популяции может достигать более 50%. Однако результаты исследований, касающиеся разнообразия генов, ассоциированных с ранней и поздней преэклампсией, могут принципиально отличаться от таковых в целой популяции. В рассматриваемой диссертации сделана попытка связать время начала преэклампсии с данными генотипирования по сайтам, которые представлены генами-кандидатами этого осложнения беременности, что является актуальным.

Данные о внеклеточных формах ДНК в плазме крови матери, включая ДНК плодного происхождения, а также функциональные свойства эндотелия сосудов, могут объективно отражать процессы, происходящие в системе мать–плацента–плод. В этой связи, анализируемые биомаркеры, могут быть значимыми критериями осложненного течения беременности. Однако сведения, касающиеся функции эндотелия сосудов и циркулирующих ДНК при ранней и поздней преэклампсии, крайне фрагментарны и иногда противоречивы.

Таким образом, тема диссертации Вольф Юлии имеет актуальное значение, так как связана с исследованием маркеров прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии, что в свою очередь должно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия при этих формах артериальной гипертензии у беременных.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Вольф Юлии, обусловлена адекватной программой исследований, достаточными выборками клинического материала с применением критериев включения и исключения. Использование современных информативных методов исследования: генотипирования, определения уровня внеклеточных форм ДНК и реактивности микрососудов кожи, позволило автору получить достоверную информацию о клинико-анамнестических и молекулярно-генетических факторах, ассоциированных с ранней и поздней преэклампсией, а также обосновать и оценить эффективность новых методов прогнозирования и диагностики анализируемых гипертензивных расстройств гестации.

Выбор статистических инструментов и представление результатов расчетов, проведенных автором диссертации, базируется на международных требованиях к статистике в биомедицинских исследованиях. Все исследования диссертанта научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации являются логичным, четко аргументированным и обоснованным производным материала диссертационной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной диссертации автором с помощью регрессионного анализа впервые выявлены значимые клинико-анамнестические предикторы развития ранней и поздней преэклампсии. В исследовании случай-контроль получены новые сведения о механизмах наследования преэклампсии в зави-

симости от гестационного срока начала заболевания. Впервые приведены данные об ассоциации внеклеточных ДНК и степени расстройства функции эндотелия микрососудов с ранней и поздней преэклампсией. Представлены и оценены как эффективные модели определения степени риска развития преэклампсии в зависимости от срока манифестации этого осложнения беременности.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Вольф Юлии следует оценить как значимый вклад в науку и практику для решения актуальных проблем в акушерстве и перинатологии. Так анализ полиморфизмов разных генов-кандидатов ранней и поздней преэклампсии способствует оценке индивидуального риска развития этих заболеваний, а также особенностей клинической картины. Исследование уровня внеклеточной ДНК и эндотелийзависимой вазодилатации позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие преэклампсии в зависимости от срока начала заболевания, что значительно улучшит акушерский и перинатальный исход при этом осложнении беременности.

Разработанный и обоснованный автором подход по индивидуальной оценке риска развития ранней и поздней преэклампсии является эффективным методом прогнозирования развития этих форм гестационной гипертензии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал диссертации представлен 76 таблицами, а также 24 рисунками.

Основная цель работы – разработать новые прогностические и диагностические маркеры ранней и поздней преэклампсии на основании анализа клинико-генетических факторов, определяющих характер течения этих осложнений беременности, представленная в разделе «Введение», логично дополняется шестью задачами, соответствующими выбранной цели исследования.

Обзор литературы (глава 1) знакомит с современными аспектами молекулярно-генетических исследований ассоциаций генов-кандидатов, внеклеточных форм ДНК, а также клинико-лабораторными исследованиями проявлений эндотелиальной дисфункции среди беременных различными формами преэклампсии. Критический анализ 240 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин, материалам и методам исследования. Диссертант последовательно приводит критерии включения и критерии исключения, позволившие сформировать выборки пациенток с ранней и поздней преэклампсией. Следует отметить, что выбранные методики современны. Собственные клинико-лабораторные исследования выполнены в двух основных группах беременных, страдавших ранней и поздней преэклампсией, а также в группе контроля. Так проведено генотипирование по 7 полиморфным маркерам пяти генов, исследован уровень внеклеточной циркулирующей ДНК в плазме крови матери, оценен характер сосудодвигательной функции эндотелия в микрососудах кожи. Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики, в том числе параметрические и непараметрические методы сравнения фактических данных независимых выборок, бинарную логистическую регрессию, анализ тестовых свойств представленных маркеров прогноза и диагностики ранней и поздней преэклампсии. Для выполнения расчетов использовалось обеспечение классических компьютерных программ биостатистики.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» содержатся пять разделов, содержащих основные результаты исследования. Так в разделе 3.1 автор, проводя клиническую характеристику наблюдений, представляет независимые клиничко-анамнестические предикторы развития ранней и поздней преэклампсии. Разделы 3.2–3.4 посвящены детальному анализу молекулярно-генетических ассоциаций, а также особенностям сосудодвигательной функции эндотелия при формировании ранней и поздней преэклампсии в доклиническом периоде, на фоне развернутой клиники заболевания и его осложнений. Полученные факторы явились маркерами анализируемых процессов, что имеет значение для прогнозирования и диагностики преэклампсии с разными сроками манифестации. В заключительном разделе главы приводится расчет и оценки индивидуальных моделей прогноза ранней и поздней преэклампсии.

Раздел диссертации «Заключение» акцентирует внимание на наиболее важных положениях, сформулированных на основе полученных результатов, а также позволяет соотнести заключения автора с выводами других специалистов, проводивших тематически сходные исследования. Представленный материал в этом разделе обобщает и связывает полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 7 выводов, которые логично заканчивают анализ клиничко-генетического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации, вытекающие из представленного исследовательского материала, хорошо обоснованы, сформулированы конкретно и лаконично, а также, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике акушерских стационаров и женских консультаций всех уровней оказания медицинской помощи беременным.

Перечень цитируемой литературы в диссертации включает 240 источников, где 35 публикаций представлены на русском и 205 работ – на английском языках.

Автореферат в полной мере отражает содержание глав и разделов диссертации, а также содержит основные положения работы и выводы.

Существенных замечаний по содержанию, представлению материала и оформлению текста диссертационной работы нет.

Материал диссертационного исследования в достаточной мере представлен автором в 16 научных работах, 6 из которых входят в перечень ВАК Минобрнауки России, а также имеется патент Российской Федерации на изобретение, что полностью отражает основные научные положения диссертации. Положения, приведенные в работе, выносимые диссертантом для публичной защиты, прошли успешную апробацию и были доложены на научных конференциях и съездах, касающихся профильных тем, освещенных в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Вольф Юлии на тему «Клинико-генетические маркеры прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии» является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации, в котором на современном исследовательском уровне решена задача по выявлению клинико-анамнестических и молекулярно-генетических факторов, определяющих развитие преэклампсии с разными сроками манифестации этого осложнения беременности. Кроме того, решена научная задача акушерства и гинекологии – разработка прогностических и диагностических маркеров ранней и поздней форм преэклампсии, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Пра-

вительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.01 – Акушерство
и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора Шалиной
Ученый секретарь ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-84-64
E-mail: uchsovet@rsmu.ru

22.04.1911.