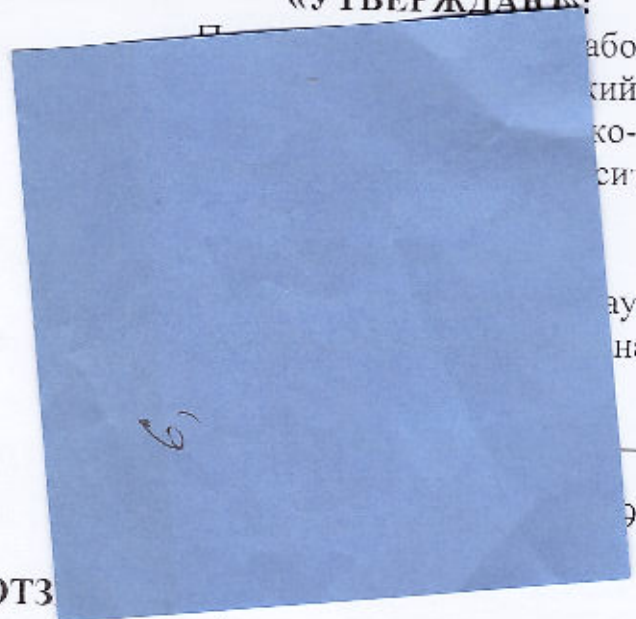


«УТВЕРЖДАЮ»:



работе  
ский  
ко-  
ситет  
  
аук  
на  
  
Э г.

ОТЗ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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

Согласно данным мировой медицинской статистики в мире до 8% гестаций осложняются преэклампсией, которая характеризуется крайне неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами. В настоящее время рекомендовано выделять раннюю и позднюю преэклампсию. Однако как показывает анализ исходов беременности у пациенток с этой специфичной для гестации гипертензией, значимых успехов в прогнозировании, диагностике и профилактике преэклампсии не достигнуто. Можно полагать, что генетическая предрасположенность играет важнейшую роль в развитии как ранней, так и поздней преэклампсии, поэтому анализ ассоциаций генотипа с риском этих заболеваний является актуальным методом прогнозирования представленных форм гестационной артериальной гипертензии.

Разновидности циркулирующих ДНК, а также маркеры сосудодвигательной функции эндотелия являются перспективными прогностическими и диагностическими факторами осложнения беременности, т. к. могут отражать пато-

логические процессы, происходящие в системе мать–плацента–плод. Однако, несмотря на то, что данные о роли циркулирующих форм ДНК и показателей эндотелийзависимой вазодилатации для прогноза и диагностики ранней и поздней преэклампсии активно изучаются во всем мире, результаты исследований до настоящего времени остаются весьма противоречивыми. В этой связи актуальным является исследование роли дисфункции эндотелия сосудов и уровней внеклеточных ДНК для прикладных целей акушерства и перинатологии.

Предприняты попытки для разработки способов оценки индивидуального риска преэклампсии, что является, несомненно, приоритетным направлением в медицине, т.к. персонализация может явиться основой дифференцированного подхода к профилактике при осложнении беременности гестационной гипертензией. Однако модели, включающие клиничко-анамнестические и молекулярно-генетические факторы для персонафицированного анализа вероятности осложнения гестации ранней и поздней преэклампсии, не исследовались.

Таким образом, диссертационная работа Вольф Юлии, целью которой является разработка новых прогностических и диагностических маркеров ранней и поздней преэклампсии на основании анализа клиничко-генетических факторов, определяющих характер течения этих осложнений беременности, является, несомненно, актуальной для акушерства и перинатологии.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Впервые автором для анализируемой популяции проведен ассоциативный анализ молекулярных вариантов генов синтазы оксида азота 3 (*NOS3*), рецептора витамина D (*VDR*) толл-подобного рецептора 4 фактора некроза опухолей – альфа (*TNF-α*) интерлейкина – 10 (*IL-10*) риском ранней и поздней преэклампсии. Кроме того, получены новые данные о роли внеклеточной общей и внеклеточной плодной ДНК как маркера прогнозирования и диагностики преэклампсии разных сроков манифестации, что в свою очередь позволило также получить патент РФ на изобретение.

Впервые представлены сведения о дифференцированных проявлениях

эндотелиальной дисфункции в доклиническом периоде ранней и поздней преэклампсии, а также на фоне развернутой клиники этих осложнений гестации и ассоциированных с ними состояний. Кроме того, получены новые данные о генетических факторах, модифицирующих выраженность расстройств функции эндотелия сосудов у беременных с ранней и поздней преэклампсией.

Новым является представленный метод по персонификации оценки риска гипертензивных осложнений беременности (ранней и поздней преэклампсии), учитывающий генетические и клиничко-анамнестические факторы пациенток.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Положения, сформулированные в диссертации, представляют собой обоснованные и логично представленные данные собственных исследований. Автор обобщил большой фактический материал. В работе использованы современные методы анализа, включающие молекулярно-генетические исследования и сосудодвигательную функцию эндотелия, что позволило получить значимую информацию о патогенезе ранней и поздней преэклампсии и методах прогнозирования и диагностики этих осложнений гестации. Подбор статистических методов, проведенных в диссертации, отражает строгие критерии, предъявляемые к анализу в биостатистике. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, выборки пациенток достаточны и аргументированы критериями включения и исключения для каждой из групп.

Результаты работы изложены на 168 страницах компьютерного текста и иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации строго аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Соискатель имеет 16 публикации по теме диссертации. Основные положения диссертационного исследования Вольф Юлии полностью отражены в указанных печатных трудах, включая 6 работы в изданиях, рекомендованных

ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертации, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертационного исследования.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит, прежде всего, в том, что полученные результаты по данным генотипирования позволяют понять механизмы наследования ранней и поздней преэклампсии, а так же использовать генетические маркеры в качестве критериев оценки риска развития этих осложнений беременности.

Данные о внеклеточных формах ДНК и реактивности микрососудов кожи у беременных с ранней и поздней преэклампсией позволяют использовать их в качестве значимых маркеров прогноза и диагностики гестационной гипертензии, степени тяжести заболевания и задержки роста плода у этих пациенток.

Рассчитанные и оцененные как эффективные модели индивидуального прогноза ранней и поздней преэклампсии позволяют адекватно оценить вероятность этих осложнений беременности для своевременного проведения профилактических мероприятий в группах беременных высокого риска.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Считаем необходимым продолжить внедрение разработанных маркеров прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии в клиническую практику системы родовспоможения, что позволит достоверно снизить риск этих гестационных осложнений. Теоретические положения, сформулированные в диссертации целесообразно использовать в учебном процессе для преподавания профильных дисциплин на кафедрах акушерства и гинекологии.

### **Заключение**

Диссертация Вольф Юлии на тему «Клинико-генетические маркеры прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – разработка новых маркеров про-

гноза и диагностики ранней и поздней преэклампсии, что имеет существенное значение для медицинской практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Вольф Юлии соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Вольф Юлии обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от «24» мая 2019 г., протокол № 7).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
лечебного факультета Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Рос  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01 – Акушерств

рисович

Подпись д.м.н., проф. И.Б. Манухин  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Мос  
государственный медико-стоматоло  
университет им. А.И. Евдокимова»  
профессор

дирович

127473, г. Москва, ул. Делегатская,  
Телефон: 8(495) 609-67-00  
E-mail: msmsu@msmsu.ru