

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Баева Олега Радомировича 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 материнской и перинатальной смертности. Однако, несмотря на определенные успехи биологии и медицины при решении этой проблемы, она до настоящего времени остается открытой. Отсутствуют эффективные критерии прогноза течения беременности и ее исхода, как у гипертензивных, так и исходно здоровых женщин, не разработаны методы ведения, позволяющие пролонгировать беременность и сохранить здоровье матери и жизнь плода.

Известно, что можно выделить две группы пациенток, страдающих преэклампсией, это – ранняя и поздняя форма этого осложнения беременности. По-видимому, это различные заболевания, требующие различного подхода к ведению и лечению, что и подтвердили проведенные диссертантом исследования.

Известно, что течение большинства заболеваний определяется рядом особенностей организма, детерминированных генетически. Распределение частот генотипов полиморфных локусов генов определяет степень риска заболевания и преэклампсии в частности. В рассматриваемой диссертации сделана попытка связать клинические формы преэклампсии (ранняя и поздняя) с особенностями генотипа, поэтому данная работа является чрезвычайно актуальной как для медицинской науки, так и практики.

Причиной роста концентрации внеклеточной плодной и общей ДНК связывают с нарушением инвазии ворсин хориона, однако уровень этого биомаркера не ассоциирован с проявлениями системного воспалительного ответа. Количество циркулирующих форм ДНК может влиять на выраженность симптомов преэклампсии, что, однако остается предметом дискуссий. В этой связи диссертантом предпринят сравнительный анализ уровня внеклеточной ДНК в доклинический период и при развитии преэклампсии с разными сроками манифестации.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных
положений, выводов и рекомендаций, сформулированных
в диссертации, их достоверность и новизна**

Положения, сформулированные в диссертации Вольф Юлии, представляют собой обоснованные, аргументированные и логично представленные данные собственных исследований.

В работе использованы высокотехнологичные методы анализа: комплекс молекулярно-генетических исследований, сосудодвигательной функции эндотелия. Перечень, представленных методик позволил диссертанту получить значимую информацию о закономерностях патогенеза ранней и поздней преэклампсии. Вместе с тем, результаты исследований легли в основу разработки новых методов прогнозирования и диагностики у беременных с этими заболеваниями.

Подбор статистических методик, проведенных автором диссертации, отражает самые строгие критерии, предъявляемые к статистическому анализу качественных и количественных фактических данных. Все исследования, представленные автором, научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации, что позволило диссертанту получить аргументированные результаты и представить логичные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые выявлены характерные клинико-anamnestические факторы риска ранней и поздней преэклампсии и проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов для выявления их ассоциации с предрасположенностью к преэклампсии. Получены новые данные о зависимости между концентрацией внеклеточных форм ДНК, вазомоторной функции эндотелия и клиническими формами преэклампсии. Разработаны новые модели персонализированной оценки риска ранней и поздней преэклампсии.

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

Диссертационная работа Вольф Юлии выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет существенное значение для решения актуальных

проблем акушерства, гинекологии и перинатологии, а также является серьезным вкладом в науку и практику.

Так изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфных сайтов изученных генов-кандидатов ранней и поздней преэклампсии позволяет понять механизмы наследования этих заболеваний, а так же использовать генетические маркеры в качестве критериев оценки риска развития этих осложнений беременности.

Сведения о внеклеточных формах ДНК у пациенток с ранней и поздней преэклампсией позволяет раскрыть элементы патогенеза этих заболеваний, а также использовать изучаемые биомолекулы в качестве маркеров этих заболеваний. Так показано, что анализ уровня внеклеточной плодной ДНК в латентном периоде ранней преэклампсии является значимым биомаркером прогноза этого осложнения гестации

Автором диссертации убедительно показано, что анализ реактивности микрососудов кожи у беременных с преэклампсией разных сроков манифестации обосновывает скрининговый метод, позволяющий оптимизировать экспертизу прогноза и диагностики этих осложнений беременности

Предложенные автором модели прогноза ранней и поздней преэклампсии дают возможность проводить индивидуальную оценку степени риска для указанных гипертензивных расстройств на этапе планирования беременности, а также в доклиническом периоде заболеваний.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение. Текст работы изложен на 168 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 35 отечественных и 205 зарубежных источников, приложения. Данные диссертации иллюстрированы 48 таблицами и 25 рисунком.

В разделе «Введение» кратко обоснован выбор темы исследования, сформулированы цели и задачи. Цель исследования в том виде, как она сформулирована, хорошо отражает суть работы. Задачи исследования сформулированы

четко и конкретно, соответствуют цели исследования. Убедительно изложена научная новизна исследования, которая не вызывает сомнения. Также достаточно полно характеризуются использованные методы обследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Глава 1 «Ранняя и поздняя преэклампсия: генетические и фенотипические критерии прогнозирования и диагностики (обзор литературы)».

В литературном обзоре, автор демонстрирует хорошее знание научных данных в избранной теме. Количество литературных источников достаточное, они современны. Сформулировано современное представление о клинико-генетических ассоциациях у пациенток с разными формами преэклампсии. В рамках литературного обзора автор четко подводит читателя к существующей проблеме и возможным путям ее решения.

Представленный в обзоре литературы материал позволяет выделить вопросы, являющиеся предметом дискуссии (распределение полиморфизмов генов-кандидатов ранней и поздней преэклампсии, уровней внеклеточных форм ДНК и функции эндотелия). В конце каждого раздела главы сделано заключение, обосновывающее необходимость выполнения собственных исследований, сформулированных в цели и задачах диссертации.

Глава 2 «Материалы и методы исследования».

Во второй главе диссертации приведена сравнительная характеристика групп исследования. Для выполнения исследовательских задач сформированы выборки из двух групп беременных. В основную группу вошли 255 пациенток, у которых на основании клинических признаков диагностирована преэклампсия: 143 пациентки с поздней преэклампсией и 112 с ранней формой этой гипертензии.

Важно отметить, что в главе логично и полно представлены критерии включения и исключения для этих групп. Кроме того, автор отдельно выделяет группу из 27 беременных для расчета критериев прогноза ранней и поздней преэклампсии, а также контрольную группу из 120 беременных.

В диссертации представлен обширный исследовательский инструментарий, включавший в себя: генотипирование полиморфных локусов генов, определение концентрации общей и плодной внеклеточной ДНК, ультразвуковую доплерографию микрососудов кожи, антенатальную оценку состояния плода.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик биostatистики, которые четко позволяют аргументировать значимость различий между выборками и вероятность событий, связанных с особенностями течения беременности. При сравнении независимых выборок применялся критерий Стьюдента и Манна-Уитни. При анализе качественных данных - критерий χ^2 или точный Фишера. Для определения значимости предикторов преэклампсии использована логистическая регрессия. Для анализа прогностической ценности выбранных критериев - анализ кривой ROC. Расчеты выполнены с помощью лицензионных программ IBM SPSS Statistics и MedCalc.

Глава 3 «Результаты собственных исследований».

Первый раздел этой главы посвящен полной клинико-анамнестической характеристике обследованных беременных, прослежены акушерские и перинатальные показатели в зависимости от срока манифестации преэклампсии. В разделе также проведен анализ независимых факторов риска ранней и поздней преэклампсии, что позволило представить дифференцированную картину фоновых состояний для возникновения этих осложнений гестации.

Следующий раздел посвящен изучению ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с клиническими особенностями ранней и поздней преэклампсии у обследованных женщин и, на мой взгляд, является очень интересной, поскольку подтверждает различный генез гестационных форм гипертензии и уточняет механизмы межгенных взаимодействий в зависимости от срока манифестации. Важно отметить, что автором прослежена предрасположенность не только к развитию преэклампсии с разным сроком манифестации, но и генетическая составляющая формирования тяжелой формы заболеваний, а также и задержки роста плода.

Изучение концентрации внеклеточной ДНК в плазме крови матери (раздел 3.3 главы), представляет не только научный, но и значительный практиче-

ский интерес, поскольку, как показали исследования автора, концентрация внеклеточной плодной ДНК может являться значимым прогностическим биомаркером ранней преэклампсии. Кроме того, уровень обеих форм циркулирующих ДНК также отражает степени тяжести анализируемой гестационной формы артериальной гипертензии и состояния плода у пациенток с ранней и поздней преэклампсией.

Изучению эндотелиальной дисфункции посвящено много работ, но сопоставление вазомоторной функции эндотелия с генотипическими особенностями, сделанное в разделе 3.4 главы, является, новым и интересным. Методологически правильным является проведение исследований в течение всей гестации, что позволило выделить прогностические и диагностические маркеры ранней и поздней преэклампсии, а также продемонстрировать возможности метода для диагностики тяжести состояния и задержки роста плода у беременных с указанными формами осложнения гестации.

Большой практический интерес представляет раздел глава, посвященный выделению моделей персонифицированного риска развития ранней и поздней преэклампсии, поскольку автором логично и обоснованно на основании клинико-генетических факторов, определяющих форму преэклампсии, создан принцип индивидуального прогноза этих заболеваний.

«Заключение».

В данном разделе проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследовательских групп, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование.

Данный раздел написан хорошо, легко и с интересом читается. Важно отметить, что автором продемонстрирована способность синтезировать дискуссионные проблемы, освещаемые в собственном исследовании, в преломлении современных тенденций в акушерской науке и практике, касающихся вопросов ранней и поздней преэклампсии.

Таким образом, объем проведенных исследований достаточен. Статистическая обработка фактического материала подтверждают значимость результатов, и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Текст диссертации традиционно заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в исследовании задачам, последовательно вытекают из проведенной научной работы и логично обоснованы. Практические рекомендации в диссертации сформулированы конкретно и содержат перечень прогностических и диагностических методик, позволяющих оптимизировать тактику ведения беременных с ранней и поздней преэклампсией. Данный подход, в свою очередь, является полезным инструментом для применения в учреждениях родовспоможения всех уровней оказания медицинской помощи.

В итоговой характеристике выполненной диссертации следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотную методологию формирования выборок и подбор исследовательского инструментария, правильное представление полученных результатов и хороший литературный стиль при изложении текста диссертационного исследования.

По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет.

Материалы диссертации отражены в 16 работах, в том числе 6 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, имеется патент Российской Федерации на изобретение, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Таким образом, диссертационная работа Вольф Юлии на тему «Клинико-генетические маркеры прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства и гинекологии – улучшение прогнозирования и диагностики ранней и поздней преэклампсии на основании анализа факторов, определяющих харак-

тер течения этих осложнений гестации, что имеет существенное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель родильного отделения Федерального государственного бюджетного учреждения

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

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор (специальность: 14.01.01 – Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора Баева О

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент

117997, г. Москва,

ул. Академика Опарина, д. 4.

Телефон: +7 (495) 531-44-44

E-mail: secretariat@oparina4.ru

22.04.19...