

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Низяевой Натальи Викторовны
«Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика
поражений плаценты и их роль в патогенезе преэклампсии»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия**

В автореферате диссертационной работы Низяевой Н.В. на тему «Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика поражений плаценты и их роль в патогенезе преэклампсии», выполнен глубокий и комплексный анализ морфологических и молекулярно-генетических поражений плаценты и установлена их роль в патогенезе преэклампсии.

Тема исследования актуальна в связи с тем, что преэклампсия в настоящее время занимает ведущее место в структуре осложнений беременности и родов и имеет высокую частоту ассоциированных осложнений как для материнского организма, так и для ребенка.

Несмотря на достигнутый уровень ряда высоких медицинских технологий, многие вопросы, посвящённые проблеме преэклампсии, остаются малоизученными спорными и противоречивыми. Актуален поиск новых методов прогнозирования и ранней диагностики данного осложнения беременности, способность с достаточной точностью выявлять группы риска беременных, что позволит уже начиная с этапа предгравидарной подготовки провести комплекс профилактических мероприятий для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Однако разнонаправленных проводимых исследований без углубленного обобщения и сопоставления имеющихся данных не позволяет создать единую современную концепцию патогенеза преэклампсии, и, следовательно, разработать перспективные пути профилактики, ранней диагностики и лечения. Диссертационное исследование посвящено поиску потенциальных маркеров для прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основании анализа морфологической и молекулярно-генетической характеристик поражений плаценты и оценки их роли в патогенезе

преэклампсии. Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной не только в научном плане, но и для практического здравоохранения. С этой точки зрения, данная диссертационная работа своевременна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и чётко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи исследования.

Новизна настоящего исследования заключается в том, что на основе проведенного комплексного морфологического и молекулярно-генетического исследования плаценты в зависимости от срока гестации и степени тяжести преэклампсии были сформированы новые данные о патогенезе заболевания. Автором был изучен уровень ряда маркеров в образцах крови матери (в том числе молекул, влияющих на артериальное давление) и в образцах мочи (ингибитор протеолиза SERPINA1), и на основании анализа этих данных были предложены новые подходы к диагностике и прогнозированию преэклампсии.

Так, диссертант впервые посредством иммуноферментного анализа плазмы крови беременных оценил уровни ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 при неосложненной беременности и при преэклампсии с учетом её фенотипа. Низяевой Н.В. показано увеличение уровня ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7 с течением неосложненной беременности, что говорит в пользу предрасположенности беременных к гипертензивным расстройствам. Для ранней преэклампсии оказался характерен более высокая концентрация ангиотензина II и более низкая концентрация ангиотензина 1-7, чем для тех же сроков гестации без преэклампсии. В то же время посредством иммуногистохимии описана способность плаценты при преэклампсии к увеличенному синтезу веществ с вазоконстрикторным эффектом, в том числе пептидов ренин-ангиотензиновой системы. Анализ образцов мочи с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии позволил обнаружить наличие пептидов SERPINA1 в моче беременных при тяжелой преэклампсии. Оценена

диагностическая и прогностическая значимость выявленных маркеров в зависимости от времени манифестации клинических симптомов (ранняя и поздняя ПЭ), а также при умеренном и тяжелом течении заболевания с высокой чувствительностью и специфичностью данного метода.

Посредством трансмиссионной электронной микроскопии в работе описаны изменения со стороны цито- и синцитиотрофобласта, при этом степень повреждения клеточных мембран, вакуолизация цитоплазмы была значимо повышена при тяжелой преэклампсии. Кроме того, в ворсинах плаценты впервые были описаны четыре типа телоцитов, клеток мезенхимального происхождения, отличающихся ультраструктурными и иммуногистохимическими характеристиками. Для идентификации телоцитов диссертант предлагает использовать TMEM1a, белок кальциевых каналов. Телоциты присутствовали в строме ворсин плаценты при неосложненной беременности, но при преэклампсии их количество было уменьшено вплоть до полного отсутствия с развитием склероза стромы ворсин, что способствовало утолщению гемоплацентарного барьера и нарушению фетоплацентарного газообмена. При этом, наиболее выраженные изменения обнаружены при тяжелом течении и ранней манифестации заболевания.

В результате углубленного анализа различными методами оценен профиль ряда малых некодирующих РНК, микроРНК, регулирующих активность соответствующие генов – мишеней. Так, посредством глубокого секвенирования на малой выборке образцов плаценты и плазмы крови, с последующим подтверждением методом ПЦР отмечено значимое изменение микроРНК, традиционно считавшихся ассоциированными с трофобластом (микроРНК-127-3p, -376a-5p, -423-5p, -519-3p, -532-5p, -539-5p). При этом методом гибридизации *in situ* отмечено, что микроРНК синтезируется не только трофобластом, как считалось ранее, но также и другими структурами плаценты. Автор показал, что большинство микроРНК, снижены в ткани плаценты, однако, в плазме крови значимо повышена микроРНК-423-5p.

Основные полученные результаты настоящей диссертации были представлены на российских и международных конгрессах и конференциях, отражены в 29 научных работах, рекомендованных в журналах ВАК РФ, имеется 2 патента на изобретение.

Автореферат полностью передает содержание работы, оформлен в традиционном стиле, в нем подробно изложены важнейшие разделы диссертации, представлены выводы и практические рекомендации, диссертация и автореферат иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц. Сформулированные выводы соответствуют цели и задачам исследования и вытекают из полученных собственных результатов исследования.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследования подтверждаются достаточным объемом клинического обследования, современными методами исследования, адекватно подобранной статистической и математической обработкой результатов. Полученные данные позволили разработать практические рекомендации относительно ведения пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности. Практические рекомендации обоснованы, предложены новые подходы к созданию диагностических тестов, а также алгоритм прогнозирования преэклампсии, начиная с первого триместра беременности.

Принципиальные замечания по автореферату отсутствуют, научная и практическая важность диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Заключение

Настоящая диссертационное исследование Низяевой Натальи Викторовны на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – «патологическая анатомия» на тему «Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика поражений плаценты и их роль в патогенезе преэклампсии», является законченной

научно-квалификационной работой, в которой на основании изучения морфологических и молекулярно-генетических характеристик плаценты представлено новое решение проблемы патогенеза преэклампсии.

Диссертация полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук: п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018г. №1168)), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Заведующий кафедрой патологической анатомии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» профессор, доктор медицинских наук

И.И. Бабиченко

Подпись Бабиченко И.И. «заверяю»
Ученый секретарь
Ученого совета Медицинского института,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
«25» 08 2021 г.



Т.В. Максимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Шифр специальности 14.03.02 – патологическая анатомия
Тел: +7 (495) 434-70-27

E-mail: babichenko_ii@rudn.university Сайт: <http://med.rudn.ru>