

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Низяевой Натальи Викторовны на тему «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».

Актуальность темы настоящего исследования

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и ведении женщин с преэклампсией и продолжающиеся многочисленные исследования, данная проблема продолжает занимать одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости и смертности в современном акушерстве. Преэклампсия – это мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности, с полиэтиологическим патогенезом развития. Считается, что важная роль в манифестации клинических симптомов отводится плаценте. Именно ей автор данной диссертации уделяет особое внимание. Диссертант видит необходимость раскрытия звеньев патогенеза через комплексное морфологическое и молекулярно-генетическое исследование особенностей плаценты, что позволяет ему усовершенствовать диагностику преэклампсии и определять маркеры предикции данного заболевания.

Таким образом, диссертационная работа Низяевой Натальи Викторовны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «патологическая анатомия», не вызывает сомнений в плане своей научной новизны и актуальности.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Низяевой Н.В. посвящена анализу морфологических и молекулярно-генетических особенностей плаценты и

определению их роли в патогенезе преэклампсии. Автором четко была поставлена цель исследования, определены задачи, которые были обоснованы и достигнуты.

В результате своего исследования диссертант впервые выявил и проанализирован экспрессию ряда молекул, которые были ассоциированы с преэклампсией и гипертензивными состояниями, предложил новые диагностические тесты, которые могут помочь в работе, как врача акушера – гинеколога, так патологоанатома.

Стоит подчеркнуть, что для диссертации Низяева Н.В. использовала только современную литературу, а в своей работе полагалась на гистологическое исследование плаценты в комбинации с современными молекулярными методиками, не только образцов плаценты, но и плазмы крови, и мочи женщин, страдающих преэклампсией. Этот подход позволил диссертанту более детально изучить и представить новые механизмы в патогенезе преэклампсии. Таким образом, автор показывает, что в основе развития преэклампсии лежит повреждение плаценты, а именно цито- и синцитиотрофобласта, и, как следствие, поступление фрагментов клеток и большого количества молекул, связанных с повреждением (называемых DAMPs от англ. damage associated molecular patterns) в материнский кровоток и другие биологические жидкости организма женщины.

Таким образом, фрагменты трофобласта при поступлении в кровоток матери, содержащие метаболиты ренин-ангиотензиновой системы могут вызывать повышение артериального давления; за счет связи DAMPs с рецепторами врождённого иммунитета, прежде всего с ДНК, РНК-распознающими рецепторами, активировать провоспалительный ответ, а также быть источником повышения уровня внеклеточной фетальной ДНК в организме матери. Кроме того, нарушение функции плаценты ведёт к изменению профиля синтезируемых плацентой микроРНК и связанных с ней генов-мишеней. В настоящем исследовании было отмечено значимое снижение ряда микроРНК в ткани плаценты и в материнской плазме

(микроРНК-127-3p, -376a-5p, -423-5p, -519-3p, -532-5p, -539-5p), ассоциированных с трофобластом, что было показано автором различными молекулярно-генетическими методами: глубокого секвенирования на малой выборке образцов плаценты и плазмы крови, затем подтвержденного ПЦР в реальном времени на большей выборке. Посредством хромогенной гибридизацией *in situ* (CISH) были показаны диссертантом структуры плаценты, которые помимо трофобласта, обладают способностью к синтезу микроРНК. Повышение микроРНК-423-5p в плазме крови матери было специфично для преэклампсии с манифестацией клинических симптомов до 34 недель гестации.

Впервые описав экспрессию ДНК-распознающего рецептора врожденного иммунитета (ZBP-1 (DAI)), а именно потерю его экспрессии при повреждении мембран синцитиотрофобласта и синцитиальных узелков при нарастании степени тяжести преэклампсии, автором оформлен патент на изобретение. Автор впервые показал гранулярный тип окрашивания TLR9 в цито- и синцитиотрофобласте и во вневорсинчатом цитотрофобласте, а их размер и количество были ассоциированы со степенью тяжести преэклампсии.

Автором впервые описана способность плаценты к экспрессии ингибитора протеаз SERPINA1 в виде трёх типов окрашивания ворсинчатого и вневорсинчатого трофобласта: цитоплазматического, мембранного и гранулярного, а также не отмеченное ранее накопление SERPINA1 в депозитах плодного фибриноида децидуальной пластинки может явиться дополнительным фактором ограничения инвазии трофобласта при преэклампсии.

Кроме того, диссертант обнаружил присутствие пептидов SERPINA1 в моче беременных при тяжелой преэклампсией и отсутствие их в моче женщин, страдающих умеренной преэклампсией, а также хронической артериальной гипертензией, разработав таким образом тест для оценки

степени тяжести заболевания, рассматривая пептиды SERPINA1 в моче в качестве нового диагностического маркера.

Большое внимание отводится определению внеклеточной фетальной ДНК плода в крови матери, повышение которой с 11 недель беременности может стать специфическим маркером преэклампсии, что позволит в будущем разработать новую тест – систему прогнозирования преэклампсии.

Помимо этого, Низяевой Н.В. с помощью иммуногистохимического исследования описано увеличение экспрессии в плаценте пептидов ангиотензина, что доказывает связь между нарушениями регуляции артериального давления у женщин, страдающих гипертензивными расстройствами во время беременности и синтезом плацентой метаболитов ренин-ангиотензиновой системы.

Таким образом, в результате проведенного комплексного клинικο-морфологического и молекулярно-генетического изучения плаценты и оценки концентрации ряда молекул в биологических жидкостях беременных были установлены новые механизмы патогенеза преэклампсии. Автором разработаны новые диагностические тесты, позволяющие спрогнозировать течение и исход беременности еще до манифестации клинических проявлений. Все полученные результаты и выводы имеют большое значение не только для науки, но и для практики патологоанатома и акушера – гинеколога.

Материалы диссертации Низяевой Н.В. опубликованы в 29 статьях, рецензируемых ВАК. Автором зарегистрировано 2 патента. Результаты диссертации внедрены в практику патологоанатомических отделений и уже используются в процессе обучения ординаторов и студентов 3 курсов в курсе патологической анатомии.

Работа соответствует профилю специальности 14.03.02 – «патологическая анатомия» и пункту значимости ВАК для докторских диссертаций.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Низяевой Натальи Викторовны «Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика поражений плаценты и их роль в патогенезе преэклампсии» соответствует требованиям ВАК, предъявляемые для докторских диссертаций (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от №842 от 24 сентября 2013 г.) (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г. и № 746 от 2.08.2016 г.), и может быть представлена к официальной защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – «патологическая анатомия».

Профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, заведующий патологоанатомическим отделением, доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Ф.Г.Забозлаев

115682, г. Москва, Ореховый бульвар д. 28
Тел/факс: +7 (499) 725-44-40
info@fnkc-fmba.ru

Подпись д.м.н. Ф.Г. Забозлаева
заверяю



Заместитель исполнительного
директора по управлению

Т.М.Ильина

« 19 » августа 2021г.