

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.08,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 20.06.2022 № 15

О присуждении Реввиной Дарье Борисовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 14.03.2022 протокол № 7 диссертационным советом 21.2.058.08, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №1233/нк от 12.10.2015 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Ревина Дарья Борисовна, 1993 года рождения, в 2016 году с отличием окончила факультет фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «лечебное дело». С 2016 года по 2018 год обучалась в клинической ординатуре, с 2018 по 2021 годы – в очной аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии факультета

фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

В настоящее время работает стажером-исследователем в отделе репродуктивной медицины и гинекологии Медицинского научно-образовательного центра и ассистентом кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель:

Панина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный консультант:

Балацкий Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейротехнологий института фундаментальной неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Для оказания научной, методической помощи в организации данного исследования, а также для грамотного формирования базы данных и на этапе критической оценки и интерпретации полученных результатов в качестве научного консультанта был привлечен кандидат медицинских наук Балацкий Александр Владимирович, являющийся специалистом в области

молекулярно-генетической диагностики, обладающий глубокими познаниями в генотипировании и анализе его результатов, имеющий собственные разработки в близкой по содержанию диссертационной работе области.

Официальные оппоненты:

Игнатко Ирина Владимировна – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Цахилова Светлана Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (г.Москва), в своем положительном отзыве, составленном и подписанном доктором медицинских наук, профессором Новиковой Светланой Викторовной – руководителем отделения координации НИР и издательской деятельности государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», указала, что диссертационная работа Ревинной

Дарьи Борисовны «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Паниной Ольги Борисовны и при научном консультировании кандидата медицинских наук Балацкого Александра Владимировича, содержит новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии: выделение групп риска преэклампсии и задержки роста плода и своевременной диагностики данных состояний. Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяет усовершенствовать алгоритм прогнозирования плацента-ассоциированных осложнений беременности и оптимизировать их профилактику.

Таким образом, согласно отзыву ведущей организации, диссертационная работа Ревинной Дарьи Борисовны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. N 842 (с изменениями и дополнениями согласно Постановлениям Правительства России №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Ревина Дарья Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации, из них 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 работа – в издании, индексируемом в базе данных Scopus, 1 патент на изобретение.

Публикации посвящены вопросам оценки взаимосвязи между плацента-ассоциированными осложнениями беременности и однонуклеотидными заменами в гене урокиназы и ее рецептора, а также структурным изменениям в плаценте при наличии неблагоприятного генотипа.

Обследование пациентов, анализ результатов генетического и морфологического исследования, написание статей осуществлены лично соискателем. Объем публикаций составил 1,6 печатных листа, содержит 85% авторского вклада. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 89,5%.

Наиболее значимыми работами, опубликованными по теме диссертации, следует считать следующие статьи:

1. Лозинская (Ревина), Д.Б. Роль системы урокиназного активатора плазминогена в развитии плаценты и патогенезе плацентарной недостаточности / А. В. Балацкий, Е. Б. Ларина, Л.М. Самоходская, О.Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 61-67.

2. Ревина, Д. Б. Ассоциация SNP генов белков урокиназной системы с развитием плацентарной недостаточности / А. В. Балацкий, Е. Б. Ларина, Н.А. Олейникова, Г.А. Мишуровский, П.Г. Мальков, Л.М. Самоходская, О.Б. Панина, В.А. Ткачук // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 6. – С. 53-60.

3. Пат. 2703463 Российская Федерация, СПК G01N 33/53. Способ прогнозирования развития плацентарной недостаточности [Текст] / А. В. Балацкий, Д. Б. Ревина, М. Джайн, О. Б. Панина, Л. М. Самоходская; заявитель и патентообладатель Моск. гос. ун-т. им. М. В. Ломоносова. - № 2017141180 ; заявл. 27.11.2017 ; опубл. 17.10.2019, Бюл. № 19. - 21 с. : ил.

4. Ревина, Д. Б. Плацента-ассоциированные осложнения беременности: влияние полиморфизма rs4065 гена урокиназы / А. В. Балацкий, Е. Б. Ларина, Н.Н. Мамедов, Л.М. Самоходская, О.Б. Панина //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. № 1. – С. 5-10.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

Ефименко Анастасии Юрьевны – кандидата медицинских наук, заведующей лабораторией репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Шамараковой Марины Викторовны – кандидата медицинских наук, врача-патологоанатома отделения патогистологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы»

Плехановой Екатерины Робертовны – кандидата медицинских наук, доцента кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы отзывов отмечают, что изложенные в автореферате результаты диссертационного исследования позволяют установить роль генетических полиморфизмов генов урокиназы и ее рецептора в развитии плацента-ассоциированных осложнений беременности и оценить их влияние на гистопатоморфологию плаценты. На основании изучения автореферата авторы отзывов заключают, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Ревиной Дарьи Борисовны соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы не содержат вопросов к соискателю и критических замечаний к содержанию и оформлению автореферата.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинский наук, профессор Игнатко Ирина Владимировна и доктор медицинских наук, профессор Цахилова Светлана Григорьевна являются ведущими специалистами в области акушерства и перинатологии, ими разработаны патогенетически обоснованные алгоритмы ведения беременных высокого риска, в том числе беременных с преэклампсией, задержкой роста плода, проведены исследования, посвященные прогнозированию и профилактике развития плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» известен своими исследованиями и публикациями близкими по содержанию диссертационной работе, согласием сотрудников института оценить научную новизну, практическую значимость полученных Ревиной Д.Б. результатов и предоставить отзыв на ее диссертационную работу.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан новый подход определения риска плацента-ассоциированных осложнений с целью своевременного начала профилактики у пациенток группы высокого риска и оптимизации тактики их ведения
- предложена оригинальная научная гипотеза патогенеза плацента-ассоциированных осложнений, согласно которой в развитие таких состояний, как преэклампсия и задержка роста плода, вносит вклад и материнский, и плодовый генетический компонент

- доказана перспективность использования единого подхода к профилактике как преэклампсии, так и задержки роста плода, с позиции их общего патогенеза и схожей генетической предрасположенности

- введен новый для отечественного акушерства подход к прогнозированию и профилактике плацента-ассоциированных осложнений беременности как мультифакториальных заболеваний, в развитие которых вносят вклад генетические полиморфизмы матери, плода и факторы внешней среды.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана взаимосвязь генетических полиморфизмов генов белков системы урокиназы с аномальной плацентацией и ангиогенезом, то есть процессами, лежащими в основе патогенеза плацента-ассоциированных осложнений

- изложены этапы реализации генотипов матери и плода от момента появления однонуклеотидных замен до развития клинической картины плацентарной недостаточности

- раскрыта необходимость дальнейшей оптимизации медикаментозной профилактики плацента-ассоциированных осложнений с позиции фармакогенетики

- применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы методы молекулярно-генетического анализа, методики микроморфометрии и оценки интенсивности иммуногистохимической экспрессии

- проведена модернизация методов микроморфометрического анализа, а именно их компьютерная автоматизация, что обеспечило получение объективных результатов морфологического этапа исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– разработаны и внедрены в практику женских консультаций консультативно-диагностического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва) и поликлиники Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» новые способы определения риска развития преэклампсии и задержки роста плода, прогнозирования эффективности профилактических мероприятий у пациенток группы высокого риска плацента-ассоциированных осложнений

– создана патогенетически обоснованная система практических рекомендаций, касающаяся прогнозирования и последующего предупреждения преэклампсии и задержки роста плода

– определены перспективы оценки фетального генотипа плода с целью выделения группы высокого риска плацента-ассоциированных осложнений

– представлена стратегия повышения эффективности профилактики плацент-ассоциированных осложнений, касающаяся обязательной коррекции модифицируемых факторов риска у пациенток с неблагоприятными генетическими полиморфизмами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– результаты получены на сертифицированном оборудовании, с применением методик, рекомендованных производителем, или с их обоснованной модификацией

– теория о роли генетических модификаций белков урокиназной системы в патогенезе плацента-ассоциированных осложнений построена на известных фактах об участии урокиназы в процессах клеточной миграции и пролиферации и согласуется с опубликованными ранее данными *in vitro* и *in vivo* исследований

