

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора 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 Цахиловой Светланы Григорьевны на диссертационную работу Ревиной Дарьи Борисовны «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертационной работы

В основе развития плацента-ассоциированных осложнений (преэклампсии и задержки роста плода (ЗРП)) лежит нарушенная плацентация с неадекватной инвазией цитотрофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий, снабжающих кислородом и питательными веществами плаценту. В мире только преэклампсия осложняет течение беременности в 2-8% случаев и является одной из главных причин заболеваемости и смертности матери и плода. В течение последних 10 лет было предложено значительное количество клинических, биохимических и биофизических скрининг-тестов для доклинической детекции преэклампсии и ЗРП, однако они не являются оптимальными ввиду их недостаточно высокой чувствительности и специфичности.

Идентификация женщин с наследственной предрасположенностью к развитию преэклампсии и ЗРП еще до наступления беременности или в самых ранних ее сроках могла бы способствовать своевременному проведению специфических превентивных мероприятий, доступных на современном этапе развития медицины. Поэтому актуальность работы, преследующей цель оптимизировать прогнозирование преэклампсии и ЗРП, улучшить исходы беременности у пациенток группы высокого перинатальных осложнений, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в тексте диссертации Ревинной Д.Б. подтверждена классическим для клинико-генетических исследований дизайном, ясным принципом формирования групп, достаточным количеством проанализированных наблюдений, соответствием выбранных методов исследования цели работы.

Как уже было сказано, работа имела традиционный для клинико-генетических исследований формат, подразумевающий сравнение частот генотипов в основной и контрольной группе. Критерии включения и исключения в основную и контрольную группу четко обозначены. Составленная автором клиническая характеристика не только подтвердила соответствие включенных в исследование пациенток заявленным критериям, но и позволила выявить ряд традиционных факторов риска плацента-ассоциированных осложнений, которые были учтены при анализе роли генетических маркеров.

Методы исследования (методы генетического анализа, морфологическое исследование, в том числе микроморфометрия и оценка интенсивности иммуногистохимической экспрессии белков) являются высоконаучными и соответствуют задачам, решение которых было необходимо для достижения цели исследования. Методология исследования соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к каждому конкретному методу, использованному в работе.

Анализ полученных результатов проведен с использованием современных статистических программ. Ревина Д.Б. внимательно подошла к выбору статистических критериев в зависимости от вида распределения и типа переменных. Таким образом, научные положения основаны на достаточном объеме фактических данных и их адекватной статистической обработке, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и следуют из полученных результатов.

Обоснованность выдвинутых диссертантом положений, выводов и рекомендаций также подтверждается наличием 2 научных работ в опубликованных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 1 – в научном издании, индексируемом в Scopus.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством наблюдений: в исследование включено 156 пациенток и 78 новорожденных.

Проведенная автором статистическая обработка также доказывает достоверность положений диссертации: достоверными считали результаты при p -уровне значимости менее 0,05. При множественных сравнениях автор дополнительно использовал поправку Бонферрони, что позволило избежать получения ложно положительных результатов.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Так, прогностическая значимость ряда полиморфизмов в гене урокиназы PLAУ (rs4065, rs2227564) и в гене ее рецептора PLAUR (rs344781, rs2302524) впервые была оценена в рамках акушерской патологии.

Отличительной особенностью работы является исследование влияния не только полиморфизмов матери, но и плода. В ходе проведенного анализа автором установлена ассоциация материнского полиморфизма гена урокиназы PLAУ rs4065 и полиморфизма гена ее рецептора PLAUR rs2302524 с развитием плацента-ассоциированных осложнений: прогностически неблагоприятным является наличие генотипа СС/СТ и АА, соответственно. Согласно, научным положениям, негативное влияние также оказывает генотипа СС PLAУ rs4065 и СС PLAUR rs344781 плода. По данным многофакторного анализа наибольший вклад в развитие плацента-ассоциированных осложнений вносит именно наличие фетальных однонуклеотидных замен. Так, результатом настоящего исследования автором стало создание нового способа прогнозирования развития плацента-ассоциированных осложнений и плацентарной недостаточности (патент

№2703463, зарегистрированный в государственном реестре РФ) при помощи определения генетических маркеров плода.

Также автором разработана методика компьютерной автоматической микроморфометрии в плаценте, компьютерной автоматической количественной оценки интенсивности иммуногистохимической экспрессии в плаценте. Благодаря автоматизированному анализу микрофотографий, автору удалось не только оценить влияние однонуклеотидных полиморфизмов на факт развития или отсутствия заболевания, но и изучить их связь с патологическими изменениями в плаценте.

Практические рекомендации, касающиеся оптимизации профилактики плацента-ассоциированных осложнений в группе высокого риска, логично вытекают из выводов исследования и также обладают научной новизной.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация Ревинной Д.Б. построена традиционно, изложена на 135 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы, содержащих собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 24 таблицами. Список литературы содержит 188 источников, из них отечественных – 25, зарубежных – 163. Оформление диссертационной работы не вызывает принципиальных замечаний.

Во введении к диссертационной работе автор приводит современные сведения, подтверждающие актуальность работы, описывает степень разработанности темы, формулирует цель и задачи, научную новизну, практическую значимость исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы суммирует данные исследований, результаты которых были опубликованы в течение последнего десятилетия. Обзор литературы дает полное и современное представление об этиологии, патогенезе, диагностике и

прогнозировании плацента-ассоциированных осложнений и плацентарной недостаточности.

В следующей за обзором литературы главе содержится информация о материалах и методах исследования. Автор привел подробное иллюстрированное описание использованных в работе методик.

Глава, содержащая собственные результаты и их обсуждение, состоит из разделов, расположенных согласно поставленным во введении задачам. Так, на первом этапе путем оценки частот генотипов определены генетические полиморфизмы генов белков урокиназной системы матери, влияющие на риск развития плацента-ассоциированных осложнений. Далее исследован риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности в зависимости от наличия однонуклеотидных замен в генах плода. В заключительной части главы автор исследует взаимосвязь генетических полиморфизмов с патологическими изменениями в плаценте.

В четвертой главе автор объясняет выявленные в исследовании закономерности, подробно описывает механизм реализации генетических полиморфизмов матери и плода в развитии плацента-ассоциированных осложнений.

Заключение является кратким изложением всей проведенной научной работы, за ним следуют выводы, полностью соответствующие поставленным задачам и результатам исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Учитывая актуальность темы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизну, диссертационная работа Ревин Д.Б. «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы», является завершенной научно-квалификационной работой, содержит новые решения важной научно-практической задачи акушерства и гинекологии

относительно выделения группы риска преэклампсии и задержки роста плода и своевременной диагностики данных состояний.

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 (в редакции постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Ревина Дарья Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, 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, профессор



Цахилова Светлана Григорьевна

«20» _____ 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цахиловой С.Г. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская д.20, стр. 1

Телефон: 8(495)609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru