

ОТЗЫВ

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) профессора Игнатко Ирины Владимировны на диссертационную работу Ревинной 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 исследования

Плацента-ассоциированные осложнения беременности, такие как задержка роста плода (ЗРП) и преэклампсия, относятся к «большим акушерским синдромам» и рассматриваются как наиболее сложные проблемы современного акушерства.

С преэклампсией тесно связано развитие таких жизнеугрожающих состояний как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эклампсия, острое нарушение мозгового кровообращения. Наличие преэклампсии в анамнезе повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и снижает ожидаемую продолжительность жизни. Аналогично, перенесенная внутриутробно гипоксия на фоне преэклампсии и ЗРП влечет за собой как ближайшие, так и отдаленные неблагоприятные последствия у новорожденных (нарушения нервно-психического развития, отклонения массо-ростовых показателей от нормы, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения во взрослом возрасте). Таким образом, преэклампсия и ЗРП – это одни из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В основе профилактики осложнений беременности, связанных с преэклампсией и ЗРП, лежит своевременное выделение группы высокого риска. Широко распространены способы определения риска развития ЗРП и преэклампсии, основанные на выявлении различных анамнестических факторов,

оценке показателей среднего артериального давления матери, пульсационного индекса в маточных артериях, уровня плацентарного фактора роста и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы. Данные диагностические алгоритмы не идеальны, чувствительность тестов, использующих перечисленные показатели для прогнозирования преэклампсии, не превышает 70% для ранней преэклампсии, 40% – для поздней и 40 % – для ЗРП. В настоящее время поиск новых факторов риска и способов прогнозирования развития плацента-ассоциированных осложнений продолжается.

Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали роль наследственности в развитии преэклампсии и ЗРП. Доля наследственного фактора в развитии плацента-ассоциированных осложнений варьирует в различных этнических группах и составляет 30-54%. Учитывая значительный вклад генетической составляющей в развитие преэклампсии и ЗРП, выявление носительства однонуклеотидных полиморфизмов является перспективным подходом к предикции плацента-ассоциированных осложнений. Логичным следствием оценки наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии и ЗРП является изучение наследственных основ вариабельности эффектов лекарственных средств и разработка персонализированной фармакотерапии и фармакопрофилактики плацента-ассоциированных осложнений.

Таким образом, диссертационное исследование Ревиной Д.Б., посвященное изучению наследственного фактора в развитии плацента-ассоциированных осложнений беременности и разработке подходов к их прогнозированию, персонализированной профилактике, является актуальным.

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

Для достижения поставленной цели исследование было разделено на несколько этапов. Первые два этапа, посвященные взаимосвязи генетических полиморфизмов матери (первый этап) и плода (второй этап) с развитием плацента-

ассоциированных осложнений, были построены по традиционной для изучения клинико-генетических ассоциаций схеме. Автор определил генотипы матери и плода по 5 однонуклеотидным заменам генов белков системы урокиназы при наличии плацента-ассоциированных осложнений и в контрольной группе (при физиологическом течении беременности). В тексте диссертации автором приводится подробное патогенетическое обоснование выбора изученных генетических полиморфизмов: урокиназа и ее рецептор являются важными посредниками процессов миграции трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, которые являются основополагающими в правильном формировании системы «мать-плацента-плод».

Далее, при помощи специализированного программного обеспечения, разработанного для анализа результатов генетических исследований и основанного на применении регрессионного анализа, была определена частота аллелей и генотипов, исследована ассоциация генотипов с развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Обоснованность научных положений, а именно наличие взаимосвязи между однонуклеотидными заменами в гене урокиназы и ее рецептора и развитием преэклампсии и ЗРП, подтверждается не только современными методами статистического анализа результатов генотипирования. Автор установил как влияние генетических полиморфизмов на факт развития заболевания и эффективность профилактических мероприятий, так и выявил связь генотипа с патологическими изменениями в плаценте, проанализировал уровни экспрессии белков системы урокиназы при наличии плацента-ассоциированных осложнений и в норме. Результатом диссертационной работы явилось установление цепи патогенеза плацента-ассоциированных осложнений беременности: от появления мутация через изменение свойств или интенсивности экспрессии белка к нарушению процессов плацентации и развитию клинических проявлений – преэклампсии и ЗРП.

Выводы соответствуют научным положениям диссертации, суммируют полученные диссертантом результаты и полностью соответствуют цели и задачам

исследования. Автором было убедительно доказано влияние генетических полиморфизмов белков системы урокиназы на риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, что говорит о целесообразности их определения на практике с целью своевременного выявления пациенток группы высокого риска. Таким образом, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием оператор-независимых методов оценки, статистической обработкой, адекватной размеру и структуре выборки, достаточным количеством включенных в исследование наблюдений. Материалы исследования включали данные анамнеза и подробную клиническую характеристику 156 пациенток и 78 новорожденных, результаты генетического анализа их ДНК и морфологического исследование ткани 47 плацент.

На основании полученных данных диссертантом определены новые факторы риска плацента-ассоциированных осложнений беременности: генотип матери CC-CT PLAU rs4065 и AG-GG PLAUR rs2302524, генотип плода CC PLAU rs4065 и CC PLAUR rs344781.

Научная новизна исследования также состоит в том, что плацента-ассоциированные осложнения беременности, такие как преэклампсия и ЗРП, были рассмотрены в рамках системной концепции – как патологии, вклад в формирование которых вносит и материнский и плодовый генетический компонент.

Кроме того, согласно полученным результатам, преэклампсия и ЗРП имеют одни и те же генетические факторы риска, что подтверждает современные представления о едином патогенезе данных осложнений и необходимости одинаковых профилактических мероприятий. Таким образом, в диссертационной работе получено патогенетическое обоснование использования низких доз

ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики ЗРП так же, как и с целью профилактики преэклампсии.

Значение результатов диссертационного исследования для науки и практики

Результаты диссертационной работы дополняют патогенетическую картину развития плацента-ассоциированных осложнений беременности – плацентарной, преэклампсии и ЗРП: автор изучил вклад генетических модификаций урокиназы и ее рецептора в процессы аномальной плацентации, ангиогенеза, проанализировал уровень экспрессии белков при наличии плацента-ассоциированных осложнений и в норме. Единые генетические факторы риска преэклампсии и ЗРП еще раз подтверждают возможность использования термина плацента-ассоциированные осложнения беременности и позволяют рассматривать преэклампсию и ЗРП как следствия одного патологического процесса.

На основании полученных результатов становится возможным использовать определение генотипа матери и фетального генотипа по SNP, чья значимость доказана в настоящем исследовании, для выделения группы риска преэклампсии и ЗРП на доклинической стадии и прогнозирования эффективности профилактических мероприятий. Внедрение дифференцированного подхода к ведению пациенток группы высокого риска будет способствовать улучшению перинатальных исходов.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация Ревиной Д.Б. имеет традиционную структуру, 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. Список литературы содержит 188 источников, из них отечественных – 25, зарубежных – 163. Оформление диссертационной работы соответствует ГОСТ и требованиям ВАК.

Обоснование актуальности работы приведено во введении к диссертационной работе. Автор четко формулирует цель и задачи исследования, учитывая степень разработанности темы.

Обзор литературы написан структурированно и полно, в нем отражено современное представление о проблеме преэклампсии, ЗРП, плацентарной недостаточности.

Вторая глава содержит подробное описание методов и материалов исследования. Большое внимание уделено методологии генотипирования (в том числе особенностям выделения ДНК из ткани пуповины, парафиновых срезов), а также компьютерной автоматической микроморфометрии и количественной оценки интенсивности иммуногистохимической экспрессии в плаценте. Благодаря оператор-независимому анализу микрофотографий автору удалось избежать субъективных факторов, которые могли повлиять на достоверность результатов исследования.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Первый подраздел главы результатов посвящен анализу влияния генотипа матери на исход беременности. Автором выявлена ассоциация материнского полиморфизма гена урокиназы PLAУ rs4065 и полиморфизма гена ее рецептора PLAUR rs2302524 с развитием плацента-ассоциированных осложнений: неблагоприятным является наличие генотипа СС/СТ и АА, соответственно. Второй подраздел главы содержит результаты анализа влияния генетический полиморфизмов плода на риск развития плацента-ассоциированных осложнений: негативное влияние также было продемонстрировано для генотипов СС PLAУ rs4065 и СС PLAUR rs344781. Далее автор оценил сочетанное влияние генотипов матери и плода путем проведения многофакторного анализа, по результатам которого было установлено, что наибольший вклад в развитие плацента-ассоциированных осложнений вносит именно наличие фетальных однонуклеотидных замен. Завершает третью главу изложение результатов морфологического этапа исследования и их сопоставление с результатами генетического анализа. Так, автору удалось установить взаимосвязь между генотипом матери и степенью васкуляризации ворсин хориона: генотипу с

установленным негативным влиянием на риск развития плацента-ассоциированных осложнений морфологически соответствует более низкая площадь сосудистого компонента ворсин.

При обсуждении полученных результатов Ревина Д.Б. проводит глубокий разносторонний анализ собственных данных, сопоставляет их с данными литературных источников. В завершении главы, суммируя результаты клинического, генетического и морфологического этапов, автор предлагает возможный механизм реализации генетических полиморфизмов в развитии плацента-ассоциированных осложнений беременности.

В заключении к диссертации приводится краткое обобщение всей проведенной работе, за ним следуют выводы, полностью соответствующие полученным результатам.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет.

Автореферат полностью передает основное содержание диссертации. Основные положения диссертации отражены в 7 работах, из них 2 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 – в Scopus, в 3 тезисах докладов на международных и российских конференциях, а также в 1 патенте на изобретение, зарегистрированном в Государственном реестре РФ.

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

Таким образом, диссертационная работа Ревин Д.Б. «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора О.Б. Паниной и при научном консультировании кандидата медицинских наук А.В. Балацкого, является завершенной научно-квалификационной работой, содержит решение важной актуальной для акушерства и гинекологии задачи – разработки патогенетически обоснованного подхода к выделению группы риска преэклампсии и задержки роста плода.

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:

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

Игнатко Ирина Владимировна

«25» мая 2022 года

Подпись профессора Игнатко И.В. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор



 Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8(499)248-53-83, e-mail: expedition@sechenov.ru