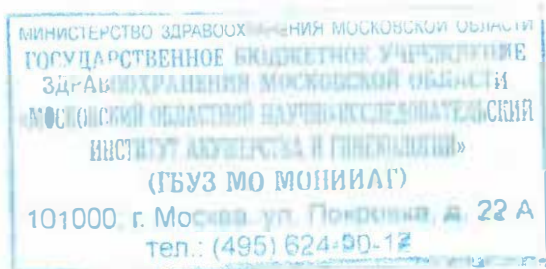


«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.



« 6 » апреля 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы по диссертации Ревин Дарьи Борисовны на тему «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ревин Д.Б. посвящена раннему изучению генетических факторов риска плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Плацента-ассоциированные осложнения беременности (задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия и эклампсия) и сопутствующая им плацентарная недостаточность относятся к одним из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Гипертензивные расстройства беременности, включающие преэклампсию и эклампсию, занимают одно из ведущих мест в структуре материнской смертности в России и в мире (Коноплянников А.Г. и соавт., 2020; Khigh M. et al., 2016). ЗРП является фактором риска интранатальных осложнений, нарушений нервно-психического развития (Sherrell H. et al., 2018).

Выделение группы высокого риска плацента-ассоциированных осложнений, проведение прегравидарной подготовки и выбор адекватной тактики ведения беременности – это основа эффективной профилактики неблагоприятных перинатальных исходов при плацента-ассоциированных осложнениях.

Отнесение в группу высокого риска плацента-ассоциированных осложнений возможно при наличии одного или нескольких из следующих факторов: возраст матери 35 лет и более, наличие в анамнезе преэклампсии или ЗРП, наступление беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, ожирение, наличие экстрагенитальных заболеваний, семейный анамнез (McCowan L.M.E. et al., 2010; Kenny L.C. et al., 2014; Poon L.C. et al., 2019). Широко распространены способы определения риска развития ЗРП и преэклампсии с использованием различных комбинаций анамнестических факторов и показателей среднего артериального давления матери, пульсационного индекса в маточных артериях, уровня плацентарного фактора роста, ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы. Предложенные алгоритмы не являются абсолютными и окончательно отработанными. В настоящее время поиск новых факторов риска и способов прогнозирования развития плацента-ассоциированных осложнений продолжается.

Выявление у матери носительства генетических полиморфизмов является перспективным подходом для определения риска развития акушерской патологии на этапе планирования беременности и ее ранних сроках. В качестве прогностических факторов патологической плацентации рассматриваются полиморфизмы генов системы свертывания, ангиогенеза, регуляции сосудистого тонуса и др. Тем не менее, накопленные данные нередко являются противоречивыми, изучение генетических факторов риска плацента-ассоциированных осложнений продолжается.

Таким образом, изучение генетической предрасположенности к развитию преэклампсии и ЗРП, как с научной, так и с практической точки

зрения является чрезвычайно актуальным направлением в разработке новых методов прогнозирования плацента-ассоциированных осложнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Прогностическая значимость ряда генетических маркеров (в гене урокиназы PLAU – rs4065 (C/T 3'-UTR) и rs2227564 (P141L), в гене ее рецептора PLAUR – rs344781 (T(-516)C) и rs2302524 (A659G)) впервые была оценена в рамках акушерской патологии.

В результате проведенного анализа автором выявлена ассоциация материнского полиморфизма гена урокиназы PLAU rs4065 и полиморфизма гена ее рецептора PLAUR rs2302524 с развитием плацента-ассоциированных осложнений: прогностически неблагоприятным является наличие генотипа CC/CT и AA, соответственно. Негативное влияние также продемонстрировано для генотипа CC PLAU rs4065 и CC PLAUR rs344781 плода. По данным многофакторного анализа наибольший вклад в развитие плацента-ассоциированных осложнений вносит именно наличие однонуклеотидных замен у плода ($p < 0,05$).

В ходе настоящего исследования автором разработан способ прогнозирования развития плацента-ассоциированных осложнений и плацентарной недостаточности (патент №2703463) при помощи определения генетических маркеров плода в фетальной ДНК крови матери. Разработанный автором алгоритм обоснован и внедрен в практику. Его применение позволяет уже на 6-й неделе беременности достоверно отнести пациентку к группе высокого риска плацента-ассоциированных осложнений, когда традиционные методы прогнозирования преэклампсии и ЗРП применимы только с 11 недели.

Для решения задач, необходимых для достижения цели исследования, автором создана 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. Достоверно доказано, что материнский генотип CC гена PLAУ C/T 3'-UTR ассоциирован со снижением степени васкуляризации ворсин хориона ($p < 0,05$), для генотипа TT, наоборот, характерно нормальное строение сосудистого русла плаценты.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Ревиной Дарьи Борисовны, помимо научного интереса, имеет важное научно-практическое значение. Результаты проведенной работы дополняют патогенетическую картину развития плацента-ассоциированных осложнений беременности — плацентарной преэклампсии и ЗРП: автором изучен вклад генетических модификаций uPA и uPAR в процессы аномальной плацентации, ангиогенеза, проведен анализ уровней экспрессии белков при наличии плацента-ассоциированных осложнений и в норме.

Определение у матери генотипа CC-CT PLAУ rs4065 и AG-GG PLAUR rs2302524, фетального генотипа CC PLAУ rs4065 и CC PLAUR rs344781 на практике позволит отнести пациентку к группе высокого риска и своевременно начать профилактику плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование включено 156 пациенток и 78 новорожденных, что представляется достаточным. При выполнении диссертационной работы, автором проведен комплексный анализ клинико-анамнестических данных всех пациенток и их новорожденных детей, все участники исследования соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям

исключения. Автором детально изучены данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза. В работе были применены современные методы исследования, включая специальные: молекулярно-генетический анализ и иммуногистохимическая оценка интенсивности экспрессии белков. Все методы исследования подробно описаны.

Таким образом, достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, не вызывает сомнений и подтверждается, во-первых, достаточным количеством наблюдений, во-вторых, использованием современных методов исследования, в том числе, методов статистического анализа. Проведенная автором статистическая обработка доказывает достоверность положений диссертации: достоверными считали результаты при $p < 0,05$. При множественных сравнениях дополнительно применяли поправку Бонферрони, то есть значимыми считали только те результаты, для которых $p < 0,05/n$, где n – количество независимых статистических тестов. Применение данной поправки позволило избежать совершения ошибок первого рода при проверке статистических гипотез.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и обосновывают положения, выносимые на защиту.

Структура и содержание работы

Диссертация 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. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, 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.

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на одной международной конференции (XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, 21–24 января 2019 года, Москва) и двух всероссийских конференциях (XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя», 28-30 сентября 2020 года, Московская область, Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», 18–20 февраля 2021 года, Санкт-Петербург).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, сотрудников отдела репродуктивной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №2 от 16 сентября 2021 года).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования и разработанный способ определения риска развития преэклампсии и ЗРП, прогнозирования эффективности профилактических мероприятий у пациенток группы высокого риска плацента-ассоциированных осложнений внедрены в практическую

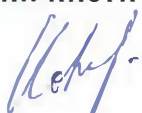
1539, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Ревина Дарья Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Ревиной Дарьи Борисовны на тему «Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы» обсужден на заседании научных сотрудников государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

«18» марта 2022 года (протокол № 6)

Рецензент:

доктор медицинских наук (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология), руководитель отделения координации НИР и издательской деятельности ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»



Новикова Светлана Викторовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
guzmoniiag@gmail.com

Подпись доктора медицинских наук, профессора Новиковой Светланы Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

« 6 » апреля 2022 года