

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цахиловой Светланы Григорьевны на диссертационную работу Морозовой Екатерины Андреевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Преэклампсия относится к числу наиболее серьезных осложнений беременности в связи с ее негативным воздействием на здоровье матерей и новорожденных, занимая одну из лидирующих позиций в структуре причин материнской смертности и ятрогенных преждевременных родов. Несмотря на многочисленные исследования, окончательно не определены причины возникновения преэклампсии, частота ее не имеет тенденции к снижению, что обосновывает необходимость дальнейших исследований и разработки новых методов прогнозирования и диагностики данного осложнения беременности

В настоящее время существует множество теорий развития преэклампсии, наиболее главной из которых является нарушение инвазии

трофобласта. В связи с этим, перспективным является проведение всестороннего исследования трофобласта плаценты с использованием инновационных высоко производительных технологий, которые позволяют одновременно оценить весь спектр патофизиологических изменений при преэклампсии на молекулярном уровне. Одним из таких подходов является проведенный в данной диссертационной работе сравнительный анализ паттернов плацентарного транскриптома, специфичного для осложненного и нормального течения беременности.

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны посвящена оптимизации диагностики преэклампсии и прогнозирования исходов беременности при данном осложнении на основании анализа транскриптома микроРНК плаценты и патогенетически значимых микроРНК периферической крови беременных для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Вышеизложенные данные обуславливают актуальность вобранной темы и доказывают ее своевременность и практическую значимость.

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

Автор диссертации четко сформулировал цели и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, базируются на результатах, полученных в ходе корректно проведенного исследования.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Морозовой Екатерины Андреевны, обусловлена адекватной программой исследования, обеспечивающей статистически значимые положения, заключения и выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена достаточностью выборки - 200 истории беременности и родов пациенток в рамках ретроспективного этапа исследования и 102 беременные женщины в рамках проспективного этапа исследования. Автором произведена развернутая характеристика пациенток, подробно описаны выявленные особенности наследственного, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течение текущей беременности, перинатальные и неонатальные исходы. Методы, применяемые в данной работе, являются современными и высокоинформативными.

На основании данных, полученных в ходе исследования, усовершенствованы подходы к ранней диагностике и тактике ведения беременности, осложненной преэклампсии, с учетом полученных клинических данных и определения патогенетических значимых микроРНК плазмы крови беременных.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логичны, обоснованы, четко сформулированы, имеют научно-практическое значение.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной когорте исследуемых в рамках всех трех этапов работы. Обращает внимание выбор инновационных методик исследования, который, наряду с использованием адекватных методов статистики позволил получить высокую достоверность результатов.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором уточнены клинические особенности течения и предикторы развития ранней и поздней преэклампсии.

Изучен профиль микроРНК плаценты у пациенток с разными клиническими фенотипами преэклампсии и при физиологически

протекающей беременности. Продемонстрирована роль выделенных дифференциально экспрессированных при преэклампсии плацентарных микроРНК в патогенезе ранней и поздней преэклампсии.

Показана возможность применения неинвазивного метода «жидкостной биопсии плаценты» с определением патогенетически значимых плацентарных микроРНК в плазме крови в качестве диагностических и прогностических биомаркеров для ранней диагностики преэклампсии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов, полученных в работе Морозовой Е.А. не вызывает сомнений. Полученные данные расширяют представление о патофизиологических особенностях преэклампсии на молекулярном уровне.

Разработанные в ходе диссертационной работы математические модели, позволяют осуществлять раннюю диагностику преэклампсии, а также прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы при преэклампсии на основании определения патогенетически значимых микроРНК в плазме крови беременных. Полученные результаты позволяют усовершенствовать тактику ведения беременных с преэклампсией с момента появления одного из ее симптомов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Содержание диссертационной работы Морозовой Е.А., представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Морозовой Е.А. представлена в традиционной для научных трудов структуре и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 226 страницах печатного текста, иллюстрирована 65 таблицами и 9 рисунками. Список литературы состоит из 316 источников, из них 29 отечественных и 287 иностранных.

Во введении автором убедительно показана актуальность темы избранного исследования, четко сформулирована цель и задачи, подчеркнута новизна работы. Задачи исследования конкретны, последовательны, логично вытекают из поставленной цели работы. Положения, выносимые на защиту, являются достоверными, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, основан на подробном анализе отечественных и зарубежных источников. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой, демонстрируя превосходную эрудицию, умение

анализировать материал, выбрать главное направление. В обзоре сформулированы и освещены нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн и методы исследования, которые современны и достаточны для достижения цели исследования.

Работа выполнялась на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБУ МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), МНИОИ имени П.А. Герцена и ФГАОУ ВО НИУ ВШЭ.

Исследование проведено в 3 этапа. На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ 200 историй беременности и родов пациенток с ранней и поздней формой преэклампсии и физиологическим течением беременности. Для более глубокого изучения молекулярных механизмов развития ПЭ на II этапе было проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование в параллельных группах пациенток с преэклампсией и физиологическим течением беременности: изучен транскриптом микроРНК ткани плаценты методом глубокого секвенирования. На III этапе проводился анализ микроРНК в плазме крови пациенток методом ПЦР в режиме реального времени. Анализ проводился у 20 здоровых беременных и 20 женщин с преэклампсией, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с преэклампсией. Для уточнения специфической роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, дополнительно набрана группа из 20 пациенток с задержкой роста плода без преэклампсии.

Обращает внимание большой объем проведенного исследования, который, наряду с использованием адекватных методов статистики позволил получить высокую достоверность результатов. Для статистической обработки данных применялись программы SPSS 26 и Statistica 12.

Объем исследования достаточен. Поставленные цели и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

В проведенном автором исследовании разработаны математические модели, позволяющие проводить раннюю диагностику преэклампсии, а также прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы при преэклампсии на основании определения патогенетических значимых микроРНК в плазме крови беременных.

Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны, как научному работнику, так и практическому врачу, имеют большое значение для оптимизации диагностики преэклампсии и прогнозирования исходов при данном осложнении беременности.

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, используются в работе акушерских отделений, а также внедрены в учебный процесс для клинических ординаторов, аспирантов кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБУ МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ. В нем отражены актуальность исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад автора; изложены материалы и методы исследования; описаны основные результаты работы, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень работ автора по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В диссертационной работе приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Морозовой Е.А. на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Никитиной Н.А., является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная современная научная задача по оптимизации диагностики преэклампсии и прогнозирования исходов беременности при данном осложнении на основании анализа транскриптома микроРНК плаценты и патогенетически значимых микроРНК периферической крови беременных.

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.
Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктивной медицины
НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

С.Г. Цахилова

Подпись доктора медицинских наук Цахиловой С.Г. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор

05.06.2025г.



Ю.А.Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

127006, субъект Российской Федерации, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Официальный сайт: <https://www.rosunimed.ru>. E-тай: info@rosunimed.ru