

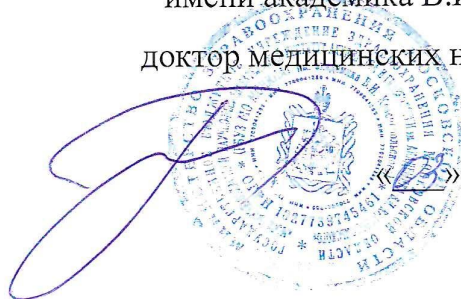
«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии
имени академика В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук, профессор РАН

Шмаков Р. Г.

«*Шмаков*» 2025 г.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»
(ГБУЗ МО МОИНАГ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» о научно-практической ценности диссертационной работы 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 исследования

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны посвящена актуальной проблеме современного акушерства — преэклампсии, тяжелому осложнению беременности, оказывающему неблагоприятные, в том числе отдаленные последствия для здоровья матери и ребенка. По оценкам различных авторов, частота развития преэклампсии варьирует от 3 до 8% среди всех

беременностей. В структуре причин материнской смертности преэклампсия занимает 3-е место, при этом заболеваемость и смертность новорожденных в общей структуре выявляется до 10%. Учитывая многочисленные исследования, частота преэклампсии не имеет тенденции к снижению, что подтверждает необходимость и актуальность изучения данной проблемы. Несмотря на большой пласт уже имеющихся накопленных данных, патогенез преэклампсии остается не вполне ясным и ожидаемых успехов в прогнозировании, диагностике, профилактике и лечении данного осложнения беременности не достигнуто.

Многолетняя история исследований, посвященных преэклампсии, позволила получить неоспоримые доказательства важнейшей роли плаценты в развитии данного осложнения беременности. В настоящее время доказано, что регуляция ключевых процессов плацентации находится под контролем огромного числа генов, регуляцию активности которых осуществляют различные транскрипты. Нарушение транскриптомного профиля, ассоциированное с нарушением экспрессии микроРНК, становится причиной протеомных и метаболомных изменений, которые лежат в основе патологического течения беременности.

В связи с вышеизложенным, исследование, выполненное Морозовой Е.А., посвященное анализу транскриптома микроРНК плаценты и поиску патогенетически значимых микроРНК периферической крови беременных для оптимизации диагностики преэклампсии и прогнозирования исходов беременности является перспективным и актуальным в акушерской практике.

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

Диссертационная работа является целостным самостоятельным научным исследованием. В работе Морозовой Е.А. успешно решены поставленные

автором задачи и получен ряд новых данных.

Диссертантом на основе проведения сравнительного анализа клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, а также перинатальные исходы у беременных с преэклампсией и с физиологическим течением беременности были выявлены значимые факторы риска развития ранней и поздней формы преэклампсии. Важным этапом исследования является построение математических моделей прогнозирования ранней и поздней преэклампсии на основании анамнестических факторов с указанием на их низкую предиктивную точность и необходимостью поиска новых информативных показателей.

Значимым этапом исследования является изучение плацентарного транскриптома микроРНК при преэклампсии с использованием методики глубокого секвенирования. Показано, что в случае развития преэклампсии имеет место выраженная дисрегуляция плацентарного транскриптома, ассоциированная с нарушением широкого спектра сигнальных путей и биологических процессов.

Особый научный интерес представляет изучение профиля микроРНК плаценты при ранней и поздней формах преэклампсии. Полученные результаты свидетельствуют о той или иной степени вовлечения плаценты в патофизиологию преэклампсии на этапе развития материнского синдрома не зависимо от срока ее клинической манифестации.

С точки зрения практического значения важным является заключительный этап исследования по изучению аббератно экспрессируемых микроРНК в плазме крови у пациенток с преэклампсией, задержкой роста плода и физиологическим течением беременности. В ходе исследования были разработаны панели плазменных микроРНК, позволяющих с высокой точностью своевременно диагностировать преэклампсию с момента появления одного из симптомов и прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы при данном

осложнении беременности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенный анализ клинико-анамнестических данных беременных с различными фенотипами преэклампсии позволяет рассматривать ранний и поздний дебют как два клинико-патогенетических варианта данного осложнения беременности, отличающиеся по траекториям риска, выраженности и распространенности патологических нарушений, клиническим особенностям развития и прогрессирования, материнским и перинатальным исходам.

Полученные данные в ходе фундаментального этапа работы не только дополняют имеющиеся знания о патофизиологических особенностях развития преэклампсии, но и расширяют представления о диагностических и прогностических возможностях при преэклампсии, снижает затраты себестоимости на проведение диагностики преэклампсии по сравнению со стандартным скрининговым обследованием в 3 раза. При валидации данных на большой группе исследования, возможно внедрение результатов в клиническую практику врача акушера-гинеколога.

Диссертантом проведено исследование, которое позволило разработать алгоритм ведения беременных женщин, включающий анализ клинических данных и определения патогенетических значимых микроРНК плазмы крови пациенток, что позволит оптимизировать диагностику преэклампсии и улучшить перинатальные исходы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу

акушерских отделений. Материалы диссертационной работы используются в лекционных и семинарских занятиях при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск, анализ и систематизация литературных данных по изучаемой проблематике, определены актуальность и дизайн исследования. В ходе ретроспективного исследования диссертант проводил выборку историй родов пациенток с преэклампсией и здоровых женщин с физиологической беременностью, подготовил электронную базу, содержащую сведения обо всех пациентках, и осуществил статический анализ данных. Автор лично принимал участие в ведении части пациенток от момента поступления до выписки/перевода из стационара, проводил забор биологического материала. Диссертантом произведены систематизация и анализ полученных результатов, выполнена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Основные положения диссертации представлены на XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2021 г., Москва), VI Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (2022 г., Москва), XXIX Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2023 г., Москва), I Сеченовском международном форуме материнства и детства (2024 г., Москва).

Достоверность диссертационного исследования

Исследование включает в себя ретроспективный и проспективный этапы и базируется на достаточном количестве клинического материала. В рамках ретроспективного анализа было проанализировано 200 историй беременности и родов пациенток с преэклампсией и физиологическим течением беременности. Проведено сравнительное исследование соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, перинатальных и неонатальных исходов.

В проспективный этап включено 102 беременные женщины, включая 42 пациентки с преэклампсией, 2 – с задержкой роста плода и 40 – с нормальным течением гестационного периода. Достоверность и обоснованность представленных результатов обеспечена использованием современных методик исследования, включая инновационные молекулярно-генетические методы: глубокое секвенирование и полимеразную цепную реакцию. В ходе обработки информации автором использовались точные и соответствующие поставленным задачам методы статистического анализа с использованием лицензионного пакета программ SPSS 26 и Statistica 12. Анализ значимости различий уровней экспрессии исследуемых микроРНК в

группах сравнения выполнен с использованием двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. Прогностические модели разработаны на основании метода бинарной логистической регрессии. Для компенсации малого числа наблюдений, особенно в группе нормы, оценивание коэффициентов и расчет уровней значимости осуществлен с использованием процедуры бутстрепа на основе 1000 выборок. Рассчитанные на основе модели значения вероятности были соотнесены с априорными данными принадлежности к одной из двух групп с учетом оптимального соотношения чувствительности и специфичности.

Прогностическую способность модели оценивали при помощи показателей качества оценки регрессии, а также с использованием методом ROC-анализа по величине площади под кривой с 95% доверительными интервалами с учетом стандартной ошибки.

В ходе исследования автором проведено сопоставление полученных результатов с имеющимися литературными данными, проанализирован большой объем отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии проблемы.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, сформулированы четко, аргументированы, закономерно вытекают из представленных данных, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Текст диссертации изложен на 226 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследований, обсуждения, выводов, заключения,

практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает в себя 316 источника: 29 отечественных и 287 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 65 таблицами и 9 рисунками.

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ.

В диссертационной работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированы научные выводы. Автором подробно произведено четкое описание всех методик, использованных при выполнении научного исследования. Все результаты представлены рисунками, таблицами и сопровождаются пояснениями. Весь иллюстрированный материал оформлен грамотно и четко, отражает полученные автором результаты исследования. Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология,

является завершенным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, в которой решена важная современная научная задача по усовершенствованию подходов к ранней диагностике и тактике ведения беременности, осложненной преэклампсией, с учетом полученных клинических данных и определения патогенетических значимых микроРНК.

Диссертационная работа 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Морозовой Екатерины Андреевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты» обсуждён и одобрен на совместном заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области имени академика В.И. Краснопольского»

« 27 » ____ мая ____ 2025 года (протокол № 7.3.6/20)

Рецензент:

Ученый секретарь ГБУЗ МО

МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского

д.м.н.



Никольская Ирина Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук Никольской И.Г. как рецензента диссертационной работы Морозовой Е.А., направленной в ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского на отзыв о ее научно-практической ценности «заверяю»:

Начальник отдела кадров
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии имени академика
В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук



03.06.2025

Николаева Марина Вячеславовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; +7(495)011-00-42; e-mail: mz_moniag@mosreg.ru