

## Заключение

Диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Борис Даяны Амоновны на тему «Прогнозирование и диагностика преэклампсии с определением уровня моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* новая научная идея, включающая алгоритм прогнозирования и диагностики преэклампсии, который позволит снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы;

*предложена* оригинальная научная гипотеза, состоящая в том, что определение относительного содержания субпопуляций моноцитов и уровня метилирования генов врожденного иммунитета в периферической крови беременных позволит своевременно прогнозировать развитие преэклампсии и верифицировать степень ее тяжести, тем самым улучшая тактику ведения беременных с данной патологией;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке и практике. Так в работе были исследованы особенности клинико-anamnestических данных и на основании выделенных факторов риска разработана модель прогноза преэклампсии. Были выявлены изменения субпопуляционного состава моноцитов в периферической крови беременных с преэклампсией. Также были показаны изменения в плаценте при иммуногистохимическом исследовании в виде увеличения содержания CD68+ клеток по мере прогрессирования тяжести преэклампсии. Кроме того, установлено, что данное осложнение беременности характеризуется aberrантным метилированием генов врожденного иммунитета;

*введены* новые понятия, позволяющие своевременно прогнозировать и диагностировать преэклампсию. На основании анализа клинико-anamnestической характеристики выделены факторы риска преэклампсии, что позволяет выделить когорту женщин для динамического наблюдения. Разработана модель, включающая определение



относительного содержания CD16-негативных моноцитов в периферической крови, которая обладает высокой диагностической ценностью для верификации степени тяжести преэклампсии. Представлены особенности содержания CD68+ клеток в ворсинах плаценты, которые могут указывать на потенциальную роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента. Проведено изучение метилирования генов врожденного иммунитета и показано, что преэклампсия сопряжена aberrантным метилированием гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в плаценте и плазме крови, что определяет целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* положения, вносящие вклад в повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования развития преэклампсии;

*применительно к проблеме диссертации результативно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, том числе специальных, таких как: метод проточной цитометрии для изучения фенотипа моноцитов в периферической крови беременных, методы иммуногистохимии и вестерн-блот для изучения CD68+ клеток в ворсинах плацент, метод MS-HRM (Methylation Sensitive High Resolution Melting) для изучения уровня метилирования генов;

*изложены* положения, идеи и доказательства, подтверждающие целесообразность проведения исследования моноцитарно-макрофагального компонента, которое может играть ключевую роль в реализации системного воспалительного ответа и влиять на тяжесть преэклампсии, а также эпигенетических механизмов, в частности метилирование генов врожденного иммунитета, регулирующих экспрессию генов, ассоциированных с данным осложнением;

*раскрыты* существенные проявления теории возникновения и развития преэклампсии, обсуждены имеющиеся в литературе противоречия и выявлены новые проблемы, требующие проведения дальнейших исследований в этой области. Кроме того, выявлены новые диагностические подходы к прогнозированию развития и верификации степени тяжести преэклампсии путем использования новых методик изучения субпопуляций моноцитов и метилирования генов врожденного иммунитета, как основных патогенетических факторов клинических проявлений преэклампсии;

*изучены* факторы, влияющие на возникновение и развитие преэклампсии. Доказана перспективность вышеизложенных методик с целью предикции данного осложнения беременности. Так, было показано, что возраст старше 36 лет, отягощенный анамнез по



преэклампсии и сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушение жирового обмена, наследственные тромбофилии, а также отягощенный акушерский и гинекологический анамнез позволяют выделить группу риска по развитию преэклампсии. Кроме того, в работе показано, что определение уровня CD16-негативных моноцитов в периферической крови матери, позволяют верифицировать степень тяжести преэклампсии. Было изучено содержание CD68+ клеток в ворсинах плаценты при помощи иммуногистохимии, что позволяет выявить новые звенья патогенеза преэклампсии. Также было изучено метилирование генов врожденного иммунитета в плаценте и плазме крови и обосновано их использование в качестве предикторов развития преэклампсии;

*проведена модернизация существующих алгоритмов обследования и ведения пациенток с преэклампсией.*

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены в практическую деятельность акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии диагностики и прогнозирования преэклампсии;*

*определены перспективы и пределы практического использования теории на практике, а в частности предложенного алгоритма тактики ведения пациенток с преэклампсией, что позволит улучшить перинатальные исходы и предотвратить материнские осложнения;*

*создана система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения пациенток с преэклампсией;*

*представлены методические рекомендации с учетом определения уровня CD16-негативных моноцитов и метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области *ICR IGF2/H19* в периферической крови, которые позволят своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском развития преэклампсии и разработать тактику ведения таких пациентов;*

**Оценка достоверности результатов выявила:**

*результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;*

*теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;*



*идея базируется* на анализе данных пациенток с преэклампсией, а также на анализе результатов практической деятельности 1 акушерского отделения (заведующий – д.м.н., профессор В.Л. Тютюнник), лаборатории цитологии (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) и патологоанатомического отделения (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев) ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России;

*использованы* сравнения авторских данных, полученных в результате исследования и данных полученных ранее по рассматриваемой тематике;

*установлено* качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике (Udenze I. et al., 2015; Yan L. et al., 2018; Cornelius D.C. 2018; Draijer C. et al., 2018; Redman C.W. et al., 2009; Gervasi M.T. et al., 2001; Tang M.X. at al., 2015; Mayne B.T. at al., 2017; Rahat B. at al., 2017; Ziegler-Heitbrock, L., 2014; Guilliams, M., 2018; Davis F.M., Gallagher K.A., 2019);

*использованы* современные методики сбора и обработки информации, хранения, анализа, статистической обработки клинического материала (при помощи электронных таблиц MSOfficeExcel, с использованием пакета прикладных программ), представленная выборка позволила четко сформулировать группы и выявить статистически значимые отличия.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы научного исследования, поиске и мониторинге данных литературы по теме диссертации, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимал участие в ведении пациенток, включенных в исследование, участвовал в сборе материала, получении, анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертационной работы, автореферат, сформулированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования и получен патент.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Борис Даяны Амоновны является научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от



21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

**Председатель комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН



Р.Г. Шмаков

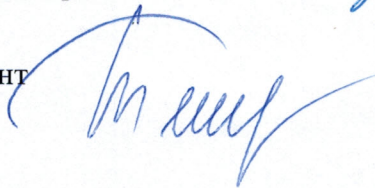
**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор



Н.Е. Кан

доктор медицинских наук, доцент



Н.К. Тетруашвили