

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Борис Даяны Амоновны «Прогнозирование и диагностика преэклампсии с определением уровня моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы исследования**

Преэклампсия (ПЭ) остается важнейшей медико-социальной проблемой, являясь, согласно данным ВОЗ, одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ПЭ является мультифакторным тяжелейшим осложнением беременности. До настоящего времени нет единой теории этиологии и патогенеза ПЭ. Вероятно, для возникновения ПЭ существуют различные пусковые механизмы. Известно, что ПЭ ассоциируется с патологической инвазией трофобласта, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, нарушением работы про- и антиоксидантных систем. В последние годы взоры ученых обращены к изучению роли иммунной дезадаптации и генетически обусловленным нарушениям в генезе данного осложнения беременности. В мире предложено огромное количество различных тестов, основанных на клинических, биохимических и биофизических принципах установления диагноза ПЭ, однако, в настоящее время ни один из них не может обеспечить точную диагностику и раннюю предикцию ПЭ. В связи с изложенным, огромный интерес представляют дальнейшие исследования по выявлению ключевых факторов развития ПЭ с целью создания современных, малоинвазивных и информативных методов ее диагностики и прогнозирования.

Считается, что патогенез ПЭ может быть связан с иммунологическими изменениями в результате гиперактивации моноцитарно-макрофагального

звена с развитием системного воспалительного ответа, а также эпигенетическими нарушениями, оказывающими влияние на уровень экспрессии различных генов, которые входят в сигнальные пути, регулирующие инвазию трофобласта, ангиогенез, клеточную адгезию, систему ренин-ангиотензин-альдостерон, а также иммунный ответ.

Исходя из вышеизложенного диссертация Борис Д.А., целью которой явилась оптимизация прогнозирования и диагностики ПЭ на основании изучения особенностей моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета, является актуальной, представляет научный и практический интерес.

### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватной программой исследования, достаточными клиническими выборками с применением критериев включения и исключения.

Для уточнения факторов риска развития преэклампсии автором проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 222 беременные, родоразрешенные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Основную группу составили 108 пациенток, из них 72 - с диагнозом умеренная преэклампсия, 36 – тяжелая. В группу сравнения вошли 114 женщин с физиологическим течением беременности. Изучение фенотипических особенностей моноцитарно-макрофагального компонента и профиля метилирования генов с потенциальной ролью в генезе преэклампсии проведено на следующем этапе исследования, которое носило характер «случай-контроль». Обследовано 80 пациенток. Основную группу составили 40 беременных с диагнозом преэклампсия (25 – с умеренной и 15 – с тяжелой формой течения) и 40 пациенток с физиологическим течением беременности.

В работе использованы современные методы исследования. Наряду со стандартными методами применены методы проточной цитофлуориметрии, иммуногистохимии и вестерн-блот для изучения моноцитарно-макрофагального компонента, а также метод MS-HRM для изучения метилирования генов врожденного иммунитета. Статистическая обработка полученных данных проведена на соответствующем уровне и обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, представленным в диссертации.

### **Научная новизна исследования**

На основании анализа клинико-анамнестических данных автором были дополнены уже имеющиеся знания о факторах риска преэклампсии, что позволило разработать прогностическую модель развития преэклампсии и выделить группы риска для динамического наблюдения.

В результате проведенного исследования доказана связь между изменением фенотипа моноцитов и тяжестью преэклампсии. Полученные данные позволили разработать модель оценки степени тяжести преэклампсии с определением содержания классических CD16-негативных моноцитов в крови.

Сделано предположение о потенциальной роли плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови на фоне установления корреляционной зависимости между увеличением содержания CD68+ клеток в ворсинах плаценты и тяжестью преэклампсии.

Выявлено, что при преэклампсии ген *TLR2* и импринтинг контролирующая область *ICR IGF2/H19* имеют aberrантное метилирование в плаценте и плазме крови. Определена целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование, его результаты и выводы имеют большую практическую значимость. Разработанная прогностическая модель позволяет

определить вероятность развития преэклампсии с высокой чувствительностью и специфичностью.

Определение содержания CD16-негативных моноцитов в крови беременных, позволит своевременно верифицировать степень тяжести преэклампсии, что в свою очередь способствует правильной тактике ведения беременности.

Перспективно определение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в крови беременных для прогнозирования преэклампсии.

Внедрение в клиническую практику алгоритма прогнозирования и диагностики преэклампсии позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

Материалы и результаты исследования используются в практической деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а также включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Борис Д.А. включает в себя введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 165 страницах, рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Задачи соответствуют цели, а выводы поставленным задачам.

Во «Введении» автором обоснована актуальность темы и научная новизна, четко и ясно сформулированы цель и задачи исследования, приведены аргументы, отражающие научно-практическую значимость, подробно описана методология исследования.

В «Обзоре литературы» подробно, логично и грамотно представлены современные диагностические и прогностические критерии преэклампсии,

этиология, классификация, патогенетические аспекты, а также методы прогнозирования данного состояния.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены критерии включения и исключения пациенток в исследование, тщательно описаны методы исследования, включающие общеклинические, лабораторные, специальные.

В главах описания результатов собственных исследований дана качественная клиническая характеристика пациенток исследуемых групп. Получены результаты, указывающие на важность и перспективность исследования роли моноцитарно-макрофагального звена и метилирования генов врожденного иммунитета в реализации преэклампсии.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно и обстоятельно проводит анализ данных, оценивает взаимосвязь исходов с факторами риска. В этой главе также проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме.

Материал диссертации структурирован, изложен научным стилем. Автору удалось логично обобщить и обосновать полученные результаты, которые соответствуют задачам исследования.

Полученные в работе результаты позволили автору сформулировать алгоритм диагностики и прогнозирования преэклампсии.

Материалы диссертации изложены в 9 научных публикациях, в том числе опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, что является достаточным для соискателя ученой степени кандидата наук.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Борис Даяны Амоновны «Прогнозирование и диагностика преэклампсии с определением уровня моноцитарно-

макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета» представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – оптимизацию методов прогнозирования и диагностики преэклампсии, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Работа отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Доброхотова Ю.Э.  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1  
Телефон: 8(495)434 – 0329; e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент Демина Ольга Михайловна  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

