

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.



2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности 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».

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Борис Даяны Амоновны посвящена выявлению патогенетических механизмов развития преэклампсии и разработке методов ее прогнозирования и диагностики на основании определения уровня моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета.

Несмотря на достижения современной медицинской науки преэклампсия является одной из наиболее сложных и важных проблем научного и практического акушерства в связи с высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Преэклампсия характеризуется нарушением функций всех жизненно важных органов, а при тяжелом ее течении может приводить к развитию полиорганной недостаточности. На сегодняшний день отсутствуют эффективные методы коррекции данного

осложнения, а вопросы этиологии и патогенеза остаются дискуссионными, несмотря на огромное количество работ по данной проблеме. Поиск ранних предикторов и методов своевременной диагностики преэклампсии определяют направление исследований во всем мире.

Все чаще преэклампсию рассматривают с точки зрения мультисистемной патологии, среди которой ведущая роль отводится иммунологическим и генетическим нарушениям. Дезадаптация иммунной системы при преэклампсии характеризуется развитием системной воспалительной реакции, вследствие активации иммунокомпетентных клеток. С этих позиций особенности моноцитарно-макрофагального компонента, могут рассматриваться, как маркер состояния активности иммунной системы, что может быть использовано в качестве диагностики преэклампсии. С другой стороны, исследование уровня метилирования генов врожденного иммунитета, может отражать патогенетические звенья преэклампсии и являться прогностической компонентой данного осложнения.

Исходя из данной концепции, актуальность темы диссертации очевидна, а изучение моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета, выполненное в данной работе, представляет научный и практический интерес.

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

При выполнении данной работы, автором был выполнен комплексный анализ клинико-anamnestических данных у 222 беременных женщин, вошедших в исследование, которые четко соответствовали критериям включения и исключения. Были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, проведен анализ течения данной беременности по триместрам, исходы родоразрешения и состояние здоровья новорожденных. Данные анализа подтвердили значимость анамнеза в



выявлении группы риска по развитию преэклампсии и позволили создать прогностическую модель развития данного осложнения беременности.

В работе применялись современные методы исследования. Дополнительно к ним, были использованы специальные методы, такие как: проточная цитометрия, иммуногистохимия и вестерн-блот для изучения моноцитарно-макрофагального компонента, а также метод MS-HRM для изучения метилирования генов.

Впервые представлены убедительные данные о фенотипических особенностях моноцитарно-макрофагального компонента в крови и доказана связь между изменением фенотипа моноцитов и тяжестью преэклампсии, разработана модель оценки степени тяжести преэклампсии, включающая определение содержания классических CD16-негативных моноцитов в крови.

Выявлена корреляционная зависимость между увеличением содержания CD68+ клеток в ворсинах плаценты и тяжестью преэклампсии, что указывает на потенциальную роль плаценты в активации моноцитарно-макрофагального компонента крови и способствует уточнению новых звеньев патогенеза данного осложнения.

Установлено, что ген TLR2 и импринтинг контролирующая область ICR IGF2/H19 имеют aberrантное метилирование в плаценте и плазме крови при ПЭ. Показана корреляционная связь между уровнем метилирования гена TLR2 и импринтинг контролирующей области ICR IGF2/H19 в плаценте и плазме крови, что определяет целесообразность их использования в качестве прогностических предикторов.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

## **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

В результате выполненной работы были уточнены клиничко-анамнестические предикторы преэклампсии. На их основании разработана модель прогноза, которая позволит сформировать группу риска развития данной патологии. С целью улучшения методов прогнозирования преэклампсии предлагается определение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области ICR *IGF2/H19* в крови беременных. Кроме того, обосновано изучение содержания CD16-негативных моноцитов в крови беременных, что позволит использовать данный метод для верификации степени тяжести преэклампсии.

Внедрение в клиническую практику алгоритма прогнозирования и диагностики преэклампсии позволяет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы. Таким образом, полученные результаты чрезвычайно важны для практического здравоохранения и могут быть использованы в клинической практике акушеров-гинекологов.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность данных исследования подтверждается репрезентативной выборкой (общее количество пациентов 222, из них 108 с установленным диагнозом преэклампсия и 114 пациентов с физиологически протекающей беременностью), а также использованием современных методов исследования, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав выводов, практических рекомендаций и списка использованной



литературы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 18 таблицами. Библиографический указатель включает 317 работ цитируемых авторов, из них 63 – на русском и 254 – на иностранных языках. Результаты диссертационной работы достаточно иллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: журнал «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,828), «Русский медицинский журнал» (импакт-фактор 0,580).

Получен патент на изобретение № 2712228 от 27 января 2020 года. «Способ определения степени тяжести преэклампсии по относительному содержанию CD16+ моноцитов в периферической крови беременных».

Основные положения работы представлены на: XXI<sup>ом</sup> Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 2015); XII<sup>ом</sup> Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); XIX<sup>ом</sup> Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018); III<sup>ей</sup> Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019); XII<sup>ом</sup> региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2019).

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (22 июня 2020 года, протокол № 22).

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные результаты проведенного исследования Борис Даяны Амоновны используется в работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы и результаты диссертации, практические рекомендации, разработанные в результате проведенного научного исследования, используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов, аспирантов, а также для повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов из различных регионов России.

Внедрение результатов в систему здравоохранения позволяет прогнозировать развитие преэклампсии и улучшает диагностику данного осложнения беременности.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Борис Даяны Амоновны на тему «Прогнозирование и диагностика преэклампсии с определением уровня моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизации прогнозирования и диагностики преэклампсии на основании изучения особенностей моноцитарно-макрофагального компонента и метилирования генов врожденного иммунитета.

Диссертационная работа Борис Даяны Амоновны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант



заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Отзыв о научно-практической ценности 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» обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

« 19 » 10 2020 года (протокол № 24)

Ведущий научный сотрудник  
акушерского физиологического отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»

Доктор медицинских наук,  
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А  
[guzmoniiag@gmail.com](mailto:guzmoniiag@gmail.com)

Подпись д.м.н., Гурьевой Веры Маратовны «заверяю»:

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

« 19 » 10 2020 года



Гурьева Ирина Георгиевна