

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Игнатко Ирины Владимировны на диссертационную работу Грачевой Марии Ивановны «Тактика ведения беременных с преэклампсией на основании определения уровня внеклеточной ДНК», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Преэклампсия на протяжении многих лет остается одной из серьезных мультисистемных патологических осложнений беременности, частота которой не имеет тенденции к снижению. Принимая во внимание последствия тяжелых гипертензивных расстройств в период беременности, снижающих качество жизни женщин в репродуктивном возрасте, высокую частоту нарушений физического, психосоматического развития детей, рожденных преждевременно, проблема преэклампсии является безусловно значимой как в медицинском, так и в социальном плане. Не смотря на проводимую профилактику и многократные попытки подбора адекватной терапии, до сих пор не удалось добиться снижения частоты развития преэклампсии.

На данном этапе не существует терапии способной повлиять на патогенез преэклампсии, что в свою очередь заставляет исследователей проводить научный поиск с целью раннего прогнозирования данного осложнения беременности. Имея знания о возможном развитии преэклампсии в конкретном случае позволит с особым вниманием вести беременность у пациенток группы высокого риска, своевременно назначить необходимую терапию, что сможет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

В настоящее время одним из перспективных направлений в поиске ранней предикции преэклампсии является изучение уровней общей и фетальной внеклеточной ДНК. Накопленные к настоящему моменту данные позволяют рассчитывать, что оценка данных неинвазивных молекулярных маркеров позволит использовать их в клинической практике для прогнозирования развития, диагностики и оценки тяжести преэклампсии.

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

Объём обследованной выборки является достаточным и соответствует требованиям биомедицинской статистики для получения значимых результатов, соответствует основным требованиям к научному исследованию. В проводимую работу были включены 181 беременная, которые в последствии были разделены на 2 группы (беременные с манифестацией преэклампсии и условно здоровые). Всем беременным включенным в исследование проводилось клиничко-лабораторное обследование и взятие биологического материала, повторный забор материала проводился у беременных с диагнозом преэклампсия различной степени тяжести после 48 часов от начала лечения. В данной работе для определения уровня total cfDNA был использован количественный ПЦР-анализ определения концентрации промотора гена RASSF1A. Использование данного метода исследования потребовало от автора набора дополнительной группы беременных для подтверждения валидности используемого метода.

В работе автором использованы современные методы исследования, а 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 работы**

В работе автором уточнены и дополнены уже имеющиеся знания о клинико-анамнестических особенностях женщин, угрожаемых по развитию преэклампсии, что позволяет сформировать группы риска для динамического наблюдения. В проведенной работе достоверно показано, что уровень общей внеклеточной ДНК обладают более высокой диагностической ценностью по сравнению с фетальной внеклеточной ДНК. В диссертационной работе впервые было изучено изменение уровня внеклеточной ДНК после начала лечения и доказано, что ее повышение при проводимой терапии преэклампсии является свидетельством ее неэффективности и сопряжено с высоким риском перинатальных осложнений. Показана взаимосвязь между уровнями IL-10 и IL-6 с общей и фетальной внеклеточной ДНК, что в свою очередь свидетельствует об интенсивности разрушения эндотелия материнских сосудов и клеток трофобласта плаценты при системном воспалительном ответе, являющимся характерным для ПЭ.

## **Практическая значимость работы**

Проведенная работа убедительно показала, что высокой диагностической и прогностической ценностью обладает определение уровня общей внеклеточной ДНК. Определение общей внеклеточной ДНК является более эффективной и простой в сравнении с выявлением уровня внеклеточной ДНК фетального происхождения, что позволяет использовать полученные данные в клинической практике.

Разработан алгоритм ведения беременных с преэклампсией, с учетом уровня свободной внеклеточной ДНК, определяемого в крови матери, что позволит снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

## **Оценка содержания работы**

Диссертация Грачевой М.И. изложена на 123 страницах и включает в себя введение, пять глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Задачи соответствуют цели, а выводы поставленным задачам.

В обзоре литературы освещены современные представления о патогенезе преэклампсии, представлены актуальные диагностические и прогностические критерии, этиология, классификация, патогенетические аспекты, а также методы прогнозирования данного состояния.

В главе «Материалы и методы исследования» указан способ деления выборки, представлены методы включения и исключения в группы, определены критерии формирования групп, использованы современные методы исследования, включающие общеклинические, лабораторные и специальные.

Автором проведено исследование для выявления различий в особенностях акушерского анамнеза, течения беременности, родов, исходов для матери и плода у женщин с преэклампсией и нормальной беременностью.

При проведении молекулярно-генетических исследований для определения в качестве маркеров преэклампсии были оценены уровни как фетальной, так и общей ДНК. С целью определения иммунологических аспектов, влияющих на содержание внеклеточной ДНК в крови беременных женщин с преэклампсией было проведено сравнение уровней ряда цитокинов

Благодаря проведенным исследованиям расширены теоретические представления о патогенезе преэклампсии

На основании полученных данных разработаны прогностические математические модели.

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

Полученные в работе результаты позволили создать алгоритм ведения беременных, с использованием неинвазивных молекулярных маркеров с помощью которого возможно снижение акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов.

В списке литературы представлено 212 источников в том числе, опубликованных за последние 5 лет, из них 21 отечественных и 191 работа зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены в 7 научных публикациях.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет, автор достоин искомой степени.

### **Заключение**

Диссертационная работа Грачевой Марии Ивановны на тему: «Тактика ведения беременных с преэклампсией на основании определения уровня внеклеточной ДНК», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи - оптимизация ведения беременных с преэклампсией путем определения внеклеточной ДНК для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Грачевой Марии Ивановны 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 №335, от 02.08.2016г №748) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

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

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии,  
профессор

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

тел. +7(499) 248-05-53

[rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)

«    » \_\_\_\_\_ 2019 года

Игнатко Ирина Владимировна

Подпись доктора медицинских наук,  
Владимировны заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени  
Минздрава России (Сеченовский  
университет), доктор медицинских наук, профессор

«    » \_\_\_\_\_ 2019 год

Игнатко Ирина Николаевна



14.01.2019г