

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Анны Ивановны Малышкиной на диссертационную работу Муминовой Камиллы Тимуровны на тему: «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Преэклампсия (ПЭ), один из «больших акушерских синдромов», остается наиболее активно изучаемым и обсуждаемым патологическим состоянием в акушерстве. До сих пор нет единого мнения насчет этиологии и патогенеза ПЭ, несмотря на общепринятую теорию о нарушенной инвазии трофобласта в материнские спиральные артерии. Не более 10 лет назад научный мир четко выделил два фенотипа ПЭ в зависимости от манифестации ее симптомов (ранняя и поздняя), что способствовало расширению понимания патофизиологии данного заболевания. Несмотря на низкую частоту ранней ПЭ в сравнении с поздней, которая осложняет 85% беременностей, именно для раннего дебюта заболевания характерны наиболее значимые негативные последствия для здоровья матери и новорожденного.

В связи с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью от ПЭ во всем мире активно ведутся поиски предикторов и маркеров ПЭ. Ввиду многообразия клинических проявлений и патогенетических механизмов, ПЭ является актуальной междисциплинарной проблемой. Разными авторами были предложены различные биохимические маркеры ПЭ, большинство из которых было выделено в связи со специфическими патофизиологическими механизмами ПЭ, например, дисфункцией плаценты, активацией эндотелия и коагуляции и системным воспалением. Наиболее изученными молекулярными детерминантами в настоящее время являются провоспалительные цитокины и ангиогенные

молекулы, однако и они не обладают достаточной точностью в прогнозировании и диагностике ПЭ, что обуславливает необходимость дальнейших поисков.

Сейчас ученые всего мира все больше фокусируются на применении «омных» технологий в своих исследованиях, что приближает нас к персонализированной медицине. Эти технологии позволяют проводить обширный анализ данных и получение комплексных результатов способствует более точному пониманию патогенеза заболевания. Методы протеомики и пептидомики доказали свою эффективность и перспективность в изучении различных патологий, поскольку ученые разных стран продемонстрировали специфические панели белков/пептидов, характерные для изучаемых нозологий, в частности для пациенток с ПЭ. Моча является наименее инвазивным биоматериалом для исследования, что также является привлекательным аргументом в пользу поиска простого и легко воспроизводимого теста в современном акушерстве.

В недавних работах, посвященных протеомике/пептидомике, были найдены молекулы, способные прогнозировать развитие ПЭ за несколько недель до ее манифестации. Однако результаты различных исследований не согласуются друг с другом. Таким образом, пептидомный анализ остается не до конца изученным в области гипертензивных расстройств во время беременности, а изучение пептидного профиля мочи в группах женщин с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ), хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и ПЭ с целью разработки панели маркеров и предикторов ПЭ представляет большой научный и практический интерес. Соответственно, данная диссертационная работа актуальна. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

Научная новизна

В представленной работе проведен сравнительный анализ пептидного профиля мочи пациенток с различными гипертензивными расстройствами во время беременности, а также динамический анализ пептидома мочи в группах низкого и высокого риска развития ПЭ, начиная с 11 недель беременности. Пептидомный анализ осуществлялся при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Согласно полученным данным, были разработаны панели пептидов, характерные для ГАГ, ХАГ и ПЭ. При этом группы ГАГ и ХАГ различались уровнем выделенных пептидов между собой, а для групп ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ были получены пептиды, не встречающиеся в других исследуемых группах. Более того, была определена панель из 6 пептидов, характерных для тяжелой ПЭ, а также показана корреляция между уровнем фрагментов белка альфа-1-антитрипсина и степенью тяжести заболевания. В дальнейшем были продемонстрированы высокие чувствительность и специфичность разработанной панели маркерных пептидов не только в диагностике, но и в прогнозировании ПЭ, начиная с 20-й недели беременности.

На основании полученных в результате работы данных предложены алгоритмы ведения беременных с гипертензивными состояниями и беременных высокого риска преэклампсии.

Практическая значимость

При помощи методов ВЭЖХ-МС/МС возможен пептидомный анализ мочи пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности с целью дифференциальной диагностики, прогнозирования и доклинической диагностики ПЭ, а также прогнозирования трансформации умеренной в тяжелую ПЭ. Полученные данные позволяют выделить группу женщин, нуждающихся в тщательном мониторинге, оптимизировать сроки родоразрешения, а также тактику ведения и обследования пациенток с высоким риском развития ПЭ.

Разработанные алгоритм дифференциальной диагностики и прогнозирования ПЭ на основании динамического исследования пептидома мочи создают условия для своевременного и целенаправленного проведения мероприятий по профилактике осложнений.

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

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком, иллюстрирована 46 таблицами и 17 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора. Первая глава посвящена обзору литературных данных, касающихся возможных маркеров и предикторов ПЭ, в том числе протеомных/пептидомных. Использован 141 литературный источник, из которых 6 работ на русском языке и 135 работ на английском языке. Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин, представлен план и объем обследования, описаны общие и специальные

методы исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования проведен пептидомный анализ образцов мочи исследуемых женщин при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). В третьей главе проведен подробный сравнительный анализ данных исследуемых групп пациентов: отдельно пациентов с гипертензивными расстройствами во время беременности и с низким и высоким риском ПЭ. Проведена оценка клинико-anamnestических характеристик, в частности возрастных параметров, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, репродуктивного анамнеза женщин. Также в данной главе представлены детальная характеристика течения беременности по триместрам, результаты проведенного обследования, анализ назначенной терапии, исходы беременностей, катамнез матери и новорожденного. Описаны изменения пептидома мочи при различных гипертензивных расстройствах во время беременности. В результате сравнительного анализа получены панели пептидов, достоверно отличающие пациенток с физиологически протекающей беременностью, ГАГ, ХАГ и ПЭ. Показано увеличение уровня фрагментов белка альфа-1-антитрипсин по мере нарастания тяжести ПЭ. При продольном изучении пептидома мочи в группах женщин низкого и высокого риска ПЭ продемонстрирована высокая точность предикции ПЭ на основании выявленной специфичной пептидной панели, начиная с 20-й недели беременности.

На основании полученных в работе данных построены прогностические модели развития преэклампсии (алгоритмы дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств во время беременности и прогнозирования ПЭ). Чувствительность и специфичность панели пептидных маркеров ПЭ рассчитана при помощи ROC-анализа.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны на тему: «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве – разработки системы прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основании изучения пептидного профиля мочи.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Муминова Камилла Тимуровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
Директор ФГБУ "Ивановский
научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова" Министерстве
Российской Федерации,
153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 2
Тел.: 8 (4932) 351846,
e-mail: ivniimid@inbox.ru

Анна Ивановна

«__» _____ 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Малышкиной А.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт
Материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

Матвеева
Екатерина Александровна

«__» _____ 2019 г.

