

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Андрея Владимировича Мурашко 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**

Несмотря на то, что преэклампсия (ПЭ) осложняет течение 2-8% беременностей, ПЭ и эклампсия по-прежнему занимают одно из лидирующих мест, а именно 3-е, в списке причин материнской смертности после экстрагенитальной патологии и кровотечения. Многочисленные исследования неоднократно демонстрировали отрицательные последствия (в ближайшем и отдаленном будущем) для здоровья матери и новорожденного гипертензивных расстройств во время беременности, и особенно ПЭ.

ПЭ является мультисистемным заболеванием с не до конца изученным патогенезом, несмотря на активно проводимые исследования во всем мире. Бесспорно лишь то, что единственным методом лечения ПЭ является родоразрешение. Поэтому ученые все больше внимания уделяют вопросам прогнозирования и профилактики ПЭ и эпидемиологические исследования в данной области в последнее время сконцентрированы на выделении групп риска на основании клинико-anamnestических факторов и результатов скрининга I триместра.

Результаты множества исследований, направленных на поиски маркеров и предикторов заболевания, хоть и являются многообещающими, значимо разрознены между собой. Эти данные представляют теоретический интерес и ввиду отсутствия валидации не могут быть внедрены в клиническую практику.

В силу недостатка надежных диагностических и прогностических маркеров ПЭ сейчас все активнее применяются «омиксные» технологии, главные инструменты постгеномной медицины. Так, благодаря протеомике/пептидомике возможно изучение колоссального количества данных, анализ которых осуществляется при помощи методов биоинформатики. Поскольку ПЭ является мультидисциплинарной проблемой, маловероятно, что одна универсальная молекула будет обладать достаточной точностью в предикции и диагностике заболевания. Исследование же пептидома позволит провести комплексный анализ данных и представит всеобъемлющие характеристики патологии с тем, чтобы выделить панель маркерных молекул.

Учеными разных стран было показано изменение уровня определенных протеинов и пептидов при различных гипертензивных состояниях во время беременности, а также задолго до манифестации симптомов ПЭ. Эти данные свидетельствуют о перспективах применения методов пептидомики в дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств у беременных (гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и ПЭ) и прогнозировании ПЭ. Однако в данных исследованиях не проводился одномоментный сравнительный анализ пептидома среди пациенток с ГАГ, ХАГ и различными фенотипами ПЭ (ранняя и поздняя, умеренная и тяжелая). Более того, данные как о пептидных биомаркерах, так и о предикторах ПЭ разноречивы.

Таким образом, пептидомный анализ в области гипертензивных расстройств во время беременности остается недостаточно изученным и диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны по исследованию пептидома мочи с целью прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии является актуальной, представляет научный и практический интерес.

### **Научная новизна**

В данной работе при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) впервые сопоставлены пептидные профили мочи пациенток с ГАГ, ХАГ и ПЭ. Результаты сравнительного анализа позволили идентифицировать панели пептидов, различия в концентрации которых достоверно выделяли группы ГАГ и ХАГ. Была определена панель пептидов, встречающихся только при ПЭ. Более того, было показано, что 6 пептидов специфичны именно для тяжелой формы заболевания, а уровень фрагментов белка альфа-1-антитрипсина повышается по мере нарастания тяжести ПЭ.

ROC-анализ продемонстрировал лучшие показатели чувствительности и специфичности для выявленной панели пептидов-маркеров ПЭ в сравнении с соотношением sFlt-1/PlGF.

В сроках 20-24 и 30-34 недели беременности показаны высокие чувствительность и специфичность выявленной панели в прогнозировании ПЭ.

Полученные в результате работы данные позволили построить прогностические модели преэклампсии (алгоритмы дифференциальной диагностики и прогнозирования ПЭ).

### **Практическая значимость**

Идентифицированы панели пептидов, характерные для групп ГАГ, ХАГ и ПЭ. Продемонстрировано увеличение концентрации пептидов белка альфа-1-антитрипсина при развитии тяжелых форм ПЭ. Показаны высокие чувствительность и специфичность выявленной панели пептидов-маркеров в прогнозировании ПЭ, начиная с 20-й недели беременности.

На основании полученных данных построены алгоритмы ведения пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности и с

высоким риском развития преэклампсии. Исследование пептидома мочи в динамике среди пациенток с ГАГ и ХАГ позволит осуществить доклиническую диагностику ПЭ, в группах с ПЭ - выделить пациенток с тяжелой ПЭ, в группах высокого риска - спрогнозировать развитие заболевания. Полученные данные будут способствовать оптимизации тактики ведения пациенток и сроков их родоразрешения.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны выполнена в классическом стиле, включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационный материал изложен на 162 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 17 рисунками.

Во «Введении» изложена актуальность поиска маркеров преэклампсии, целесообразность пептидомного анализа мочи, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» описаны патогенетические механизмы развития отдельно ранней и поздней ПЭ, известные на сегодняшний день маркеры ПЭ, результаты протеомных и пептидомных исследований в данной области. Подробно рассмотрены имеющиеся в настоящее время данные о скрининге I триместра в выявлении группы риска развития ПЭ. Отмечены разноречивые данные относительно прогностической и диагностической значимости пептидомных маркеров, преимущества и недостатки изучения различных биоматериалов в протеомике.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн работы, описаны критерии включения/невключения и исключения в исследование, клиническая характеристика обследованных женщин,

общеклинические и специальные методы исследования, а также методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» приведен анализ клиничко-анамнестических данных обследованных женщин, подробно описано течение данной беременности, результаты клиничко-лабораторных и инструментальных методов обследования, исходы беременности и родов, представлен катамнез матери и новорожденного.

В первой части работы контрольную группу составили соматически здоровые женщины с неосложненным течением данной беременности, завершившейся своевременными родами. Во второй – помимо тех же критериев включения, необходимо было прохождение комбинированного скрининга I триместра с целью определения риска развития ПЭ (низкий -  $<1:150$ ).

Сравнительный анализ групп с ГАГ, ХАГ, ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ продемонстрировал худшие исходы для матери и новорожденного в группах ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ - лучшие исходы и показатели наблюдались в группе ГАГ. Было показано неминуемо тяжелое течение ранней ПЭ.

Для пациенток из группы высокого риска были характерны высокая распространенность ХАГ, а также ПЭ и ятрогенных преждевременных родов в анамнезе. В данной группе женщин была отмечена высокая частота неблагоприятных исходов беременности, что, вероятно, также обусловлено патологической плацентацией.

По результатам пептидомного анализа мочи были идентифицированы пептиды, позволяющие достоверно выделять группы с ГАГ, ХАГ и ПЭ. Повышение концентрации фрагментов белка альфа-1-антитрипсина по мере нарастания тяжести ПЭ являлось маркерным для тяжелой формы заболевания. По данным ROC-анализа, выявленная панель пептидов, специфичных для ПЭ, обладает лучшей диагностической значимостью в сравнении с традиционно используемым в практике соотношением sFlt-

1/PIGF. Дальнейший анализ продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность указанной панели в прогнозировании ПЭ с 20-й недели беременности.

Полученные в результате диссертационной работы данные позволили построить диагностический и прогностический алгоритмы развития преэклампсии.

В главе «Обсуждение результатов исследования» соискатель четко, подробно и обстоятельно представил анализ полученных в работе данных, а также сопоставил собственные результаты с результатами исследований других авторов.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Опубликованные труды и автореферат диссертации полностью отражают суть работы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Муминовой Камиллы Тимуровны на тему: «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи» является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение научной задачи – прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии и других гестационных гипертензивных расстройств и алгоритм ее решения.

Диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны полностью 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 кандидатским диссертациям, а

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

Доктор медицинских наук, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2  
Тел.: +7(499) 248-05-53  
e-mail: [pr@mma.ru](mailto:pr@mma.ru)

Мурашко Андрей Владимирович

« — »

