

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Сюдюковой Елены Геннадьевны
о диссертационной работе Терехиной Василисы Юрьевны
«Прогнозирование и профилактика рецидива ранней преэклампсии на
основе омиксных технологий» представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 –
Акушерство и гинекология (медицинские науки)**

Актуальность темы

Преэклампсия (ПЭ) остается значимой медико-социальной проблемой во всем мире, что связано с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. В структуре материнской летальности от ПЭ в целом ранняя преэклампсия (рПЭ) занимает в среднем до 90%. Важно отметить, что женщины с преэклампсией в анамнезе подвержены повышенному риску сердечно-сосудистой, цереброваскулярной, метаболической патологии, хронической болезни почек, что обусловлено длительно сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, беременные с ранней или тяжелой ПЭ в анамнезе составляют группу высокого риска по развитию ПЭ в последующую беременность. Однако рецидив данного осложнения беременности происходит, в среднем, только в 30% случаев. Поэтому улучшенная стратификация риска преэклампсии и ее адекватная профилактика являются основным направлением современных исследований. На сегодняшний день предложены различные биомаркеры для прогнозирования преэклампсии, однако достоверность этих параметров в разных исследованиях была непостоянной. Немногочисленными являются данные о биологических маркерах деструкции эндотелия вне беременности, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и открывает возможные пути ее решения: смещение сроков прогнозирования

рецидива ранней преэклампсии на прегравидарный этап, когда объем профилактических влияний может быть расширен.

Основная роль в патогенезе рПЭ принадлежит плацентарной ишемии вследствие дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами с нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий, что в свою очередь приводит к формированию генерализованной эндотелиальной дисфункции и полиорганной недостаточности. Однако оценка морфофункциональной состоятельности плаценты на ранних сроках крайне ограничена. Предложенное автором проведение жидкостной биопсии плаценты путем определения в периферической крови матери плацентарных белков и микрочастиц, как вероятных молекулярных детерминант патологического процесса, представляет большой научный интерес. Совместное изучение микровезикул, отражающих степень повреждения плаценты, с маркерами дисфункции эндотелия, как первичного звена патогенеза рПЭ, является перспективным и актуальным. Появление омиксных технологий и подходов системной биологии позволяет выявить молекулярные пути, связанные с лежащими в основе механизмами и клиническими фенотипами ПЭ.

Таким образом, диссертационная работа Терехиной Василисы Юрьевны, направленная на совершенствование прогнозирования и профилактики рецидива рПЭ путем формирования группы высокого риска и проведения комплекса мероприятий на прегравидарном этапе, является потенциальным резервом снижения частоты случаев тяжелой ПЭ, что актуально и значимо для системы здравоохранения.

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

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Впервые установлено, что у женщин, перенесших рПЭ, через 12 месяцев и более после родоразрешения сохраняются сверхпороговые показатели, свидетельствующие о деструкции эндотелия.

Впервые определено, что на сроке 11-13 недель гестации такие биомаркеры системного эндотелиоза, как уровень эндотелина-1 $> 0,514$ пмоль/мл и количество микровезикул эндотелиального происхождения $> 0,97$ соб/мкл, являются информативными тестами прогнозирования рецидива ранней пре-эклампсии: в 85,7% и 99% случаев соответственно. Автором получен патент на изобретение: «Способ прогнозирования рецидива ранней преэклампсии по маркерам эндотелиальной дисфункции» (Патент №2795090, государственная регистрация в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28 апреля 2023 г.).

Впервые доказано, что уровень микровезикул плацентарного происхождения позволяет прогнозировать рецидив ранней преэклампсии на сроке 11-13 недель беременности в 84,8 %, а в сроке 27-28 недель беременности в 70% случаев. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ранней тяжелой преэклампсии по результатам исследования уровня плацентарных микровезикул в плазме крови у пациенток с тяжелой преэклампсией в личном анамнезе» (Патент № 2798715 государственная регистрация в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 июня 2023 г.)

Впервые при исследовании биомаркеров системного эндотелиоза и микровезикул плацентарного происхождения определена статистически значимая корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и уровнем эндотелиальных микровезикул (EVs) (CD-144) в 11-13 недель гестации и с уровнем EVs-PLAP в сроке беременности 19-21 неделя, что свидетельствует о различных патофизиологических механизмах реализации рецидива рПЭ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Достоверность и надежность результатов диссертационного исследования Терехиной Василисы Юрьевны обусловлена тщательно выверенным дизайном исследования и включением в него 167 пациенток, из них 127 женщин с рПЭ в анамнезе. Лабораторные исследования проведены в большом объеме: количество тестов составляет 3252, что позволяет провести качественный многомерный статистический анализ. Оборудование, которое использовалось для проведения лабораторных тестов представлено аппаратами экспертного класса. Основой для выводов послужили результаты статистической обработки данных, которая проведена на высоком уровне, с помощью современного лицензионного пакета программы обработки и графического представления данных MedCalc Version 17.9.7.

Апробация результатов диссертационного исследования проведена на региональных (6), российских (5) и международных конференциях (6).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ. Из них 7 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание учёной степени, в том числе 5 цитируемых библиографической реферативной базой данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Терехиной В.Ю. состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и сокращений, трех приложений. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, проиллюстрирована 24 рисунками и 26 таблицами. Библиография состоит из 168 источников, в том числе 33 отечественных и 135 зарубежных.

Работа открывается «Введением», в котором диссертант в доступной форме объясняет актуальность проблемы и степень ее разработанности,

формулирует цели и задачи исследования, обосновывает теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ данных современных отечественных и зарубежных публикаций об эпидемиологии рецидива рПЭ, возможностей прогнозирования повторных случаев рПЭ на прегравидарном этапе. Представлены возможности протеомики материнской крови и жидкостной биопсии плаценты – как инструментов прогнозирования ранней преэклампсии в различные сроки гестации.

Вторая глава отражает достаточный объем клинических наблюдений (выборка представлена 167 женщинами, из которых у 127 произошел рецидив рПЭ), описание этапов исследования, лабораторных и статистических методов.

В третьей главе представлены соматический и репродуктивный статус пациенток с рПЭ в анамнезе, при анализе которого определено, что клинико-анамнестические характеристики не позволяют выделить группу пациенток с возможным рецидивом рПЭ в последующую беременность. Учитывая недостаточную информативность полученных данных, проведена лабораторная оценка показателей функции эндотелия у пациенток с рПЭ в анамнезе. Определено, что после перенесенного эпизода рПЭ, не ранее чем через 12 месяцев, сохраняются объективные признаки системной дисфункции эндотелия, а именно: повышенный уровень эндотелина-1 ($p=0,0382$), микровезикул эндотелиального происхождения, экспрессирующие кадгерин CD144 ($p=0,0005$) и эндоглин CD105 ($p=0,0009$), при сниженном уровне ADAMTS-13 ($p < 0,0001$). Доказано, что лабораторными предикторами рецидива рПЭ в последующую беременность определены микровезикулы эндотелиального происхождения CD-144 и CD-105, прогнозирующие риск рецидива заболевания в 86% случаев.

Глава 4 представлена клинической характеристикой пациенток основной группы на этапе родоразрешения. Определено, что у пациенток основной группы не зарегистрировано соматических заболеваний,

определяющих риск реализации ПЭ. Далее представлены результаты собственных исследований протеомного анализа периферической крови матери с учетом клинических исходов гестационного процесса. Установлено, что наиболее чувствительным периодом для прогнозирования рецидива рПЭ является срок гестации 11-13 недель. Оптимальным биомаркером является эндотелин-1, демонстрирующий свою прогностическую значимость относительно предсказания рецидива рПЭ во всех исследуемых точках. Дополнительными биомаркерами, прогнозирующими реализацию рецидива рПЭ в сроке гестации 11-13 недель, определены активность металлопротеиназы ADAMTS-13 и показатель отношения по оси ADAMTS-13/Фактор Виллебранда; в сроке беременности 27-28 недель уровень фактора Виллебранда. Ключевым моментом диссертационного исследования является определение в периферической крови матери экстраклеточных микровезикул материнского и плацентарного происхождения при реализации рецидива рПЭ в различные сроки гестации. Доказано, что сверхпороговый уровень микровезикул, экспрессирующих кадгерин CD144 может рассматриваться как идеальный биомаркер предикции рецидива заболевания, прогнозирующий риск в 99% случаев. Количество экстраклеточных микровезикул плацентарного происхождения в периферической крови матери можно рассматривать как самостоятельный биомаркер, прогнозирующий рецидив рПЭ как в сроке 11-13 недель, так и в 19-21 неделю гестации.

В пятой главе представлен комплекс мероприятий дифференцированной прегравидарной подготовки пациенток с рПЭ в анамнезе, показавший свою эффективность в 86% случаев.

Обсуждение представляет сопоставление полученных результатов с данными современной отечественной и зарубежной литературы.

В Заключение подытожены основные результаты диссертационного исследования, а также определен вектор для дальнейшего исследования данной проблемы. Выводы аргументированы, четко соответствуют

поставленным задачам, основаны на собственных результатах. Практические рекомендации имеют ценность для врача акушера-гинеколога.

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает суть проведенного диссертационного исследования.

Значимость для науки и практики, полученных соискателем результатов

Значимость диссертационного исследования Терехиной Василисы Юрьевны как для практического акушерства, так и для фундаментального изучения проблемы, не вызывает сомнений.

В результате проведенной работы впервые определены возможные предикторы рецидива рПЭ на прегравидарном этапе. Данное обстоятельство дает возможность провести комплексную прегравидарную подготовку и своевременно начать профилактические мероприятия рецидива ПЭ, что, вероятно, позволит улучшить перинатальные исходы, а также снизить отдаленные риски сердечно-сосудистой, цереброваскулярной, метаболической патологии, хронической болезни почек, которые относятся к группе хронических неинфекционных заболеваний.

Установленная закономерность, свидетельствующая о системном поражении эндотелия у пациенток с рПЭ в личном анамнезе по истечению не менее 12 месяцев после родоразрешения, расширяет фундаментальные представления о патогенезе рПЭ.

Результаты исследования внедрены в практику «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул).

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Диссертационная работа целиком и полностью отражает вклад автора во все этапы научного исследования. Результаты работы, дополненные клиническими примерами, наглядно демонстрируют значимость их применения в практическом акушерстве, что логично отражено в выводах и представленных практических рекомендациях.

Диссертационная работа Терехиной Василисы Юрьевны выполнена на достаточном объеме клинического материала (167 женщин, из них 127 в рПЭ в личном анамнезе), строго соблюдены требования отбора пациентов в группы исследования, на основании критериев включения и исключения для каждой. Большое количество лабораторных тестов (3252) позволяет с высокой точностью провести аналитическую обработку полученных данных методами медицинской статистики.

Диссертационная работа Терехиной В.Ю. является законченным научно-квалифицированным трудом, соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Существенных замечаний не имеет. В ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Какие методы оценки состояния гемостаза Вы предлагаете на прегравидарной этапе и во время беременности для женщин с рПЭ в анамнезе с целью определения объема дополнительных профилактических мероприятий?
2. Для оценки показателей функции эндотелия и плаценты во время гестации контрольными точками исследования в том числе были сроки гестации 19-21 и 27-28 недель. Какое практическое значение имеет выделение предикторов ПЭ на этих сроках, так как проведение профилактических мероприятий после 16 недель считается малоэффективным?

Возникшие в ходе рецензирования вопросы не умаляют теоретической и практической значимости диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работы Терехиной Василисы Юрьевны на тему: «Прогнозирование и профилактика рецидива ранней преэклампсии на основе омиксных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и

Официальный оппонент:

संदर्भ -

Е.Г. СЮНДЮКОВА

Начальник управления
кадров
Долгих Д.С. Долгих

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64;
тел. +7 (351) 232-73-71,
Адрес официального сайта: <https://susmu.su/>; e-mail: kanc@chelsma.ru