

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2024 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Терехиной Василисы Юрьевны на тему: «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 выполненной диссертации

На сегодняшний день проблема преэклампсии (ПЭ) не теряет своей актуальности, поскольку данное осложнение беременности вносит большой вклад в материнскую и/или перинатальную заболеваемость и смертность. Наиболее тяжелой формой ПЭ является возникающая до 34 недель гестации ранняя преэклампсия (рПЭ), определяя значительный вклад в недоношенность плода и долгосрочные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у матери.

Патогенез рПЭ до настоящего времени остается загадкой, однако и отечественные и мировые ученые сходятся во мнении, что первичным звеном является эндотелиальная дисфункция, на формирование которой могут оказывать влияние нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными

факторами, активация провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, нарушение баланса между про- и антикоагулянтными факторами гемостаза. Известно, что у женщин перенесших рПЭ, дисфункция эндотелия сохраняется длительное время, оказывая свое влияние как здоровье матери, так и на течение последующих беременностей, увеличивая риск рецидива при последующей беременности в 3 раза. При этом оценка риска повтора рПЭ на прегравидарном этапе, основанная на показателях эндотелиальной дисфункции в рутинной практике не проводится, что определяет необходимость изучения вопроса.

При наступлении беременности в кровеносное русло матери попадают белки и микрочастицы, экспрессируемые сцинтиотрофобластом. Принимая во внимание, что ключевая роль в развитии рПЭ принадлежит плаценте, а именно ее неадекватной перфузии и ишемии, представляет интерес оценка функции плаценты во время беременности, которая в настоящее время определяется только посредством ультразвукового исследования. Апробированный автором метод жидкостной биопсии плаценты, путем определения в периферической крови матери микрочастиц плацентарного происхождения, представляет большой интерес для современной науки и практики.

Омиксные технологии, объединяющие результаты исследования белков и метаболитов экспрессируемых различными биологическими компартментами – достаточно новый инструмент в акушерской практике, предполагающий интегральную оценку изучаемых биомаркеров с целью прогнозирования реализации рПЭ и выделения биологических мишеней для адресного лекарственного воздействия.

Таким образом диссертационная работа Терехиной В.Ю., направленная на поиск новых биологических маркеров, позволяющих сформировать группу риска рецидива рПЭ, в том числе в межгравидарный период, обусловлена чрезвычайной важностью данной проблемы, а разработка комплекса мероприятий по профилактике изучаемого осложнения беременности позволит улучшить перинатальные исходы у пациенток с рПЭ в личном анамнезе.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и заключается в том, что установлено сохранение сверхпороговых показателей биологических маркеров системного повреждения эндотелия у женщин, перенесших рПЭ по истечении не менее 12 месяцев после родоразрешения.

Впервые определено, что в период первичной плацентации эндотелиальная дисфункция у пациенток с рецидивом рПЭ максимально проявлена, о чем свидетельствуют сверхпороговые показатели изучаемых биомаркеров, а именно уровня эндотелина-1 $> 0,514$ пмоль/мл и количество микровезикул эндотелиального происхождения $> 0,97$ соб/мкл (Патент РФ №2795090). Безусловная новизна данного заключения определяется предпосылкой для возможного пересмотра временного отрезка для прогнозирования рецидива рПЭ со второго триместра на первый, когда еще имеется окно для проведения терапевтических вмешательств.

Автором впервые доказано, что уровень микровезикул плацентарного происхождения позволяет прогнозировать рецидив ранней преэклампсии в сроки гестации 11-13 недель в 84,8% случаев и 27-28 недель в 70,0% наблюдений, а также коррелирует со сроком реализации и тяжестью заболевания (Патент РФ № 2798715).

При проведении статистического анализа установлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 с уровнем экстраклеточных микровезикул EVs эндотелиального происхождения (CD-144) в 11-13 недель и с уровнем EVs плацентарного происхождения (PLAP) в сроке гестации 19-21 неделя, что свидетельствует о различных путях патологической стимуляции эндотелия при реализации рецидива рПЭ.

Представленные в работе результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о целесообразности коррекции эндотелиальной дисфункции на прегравидарном этапе у пациенток с рПЭ в анамнезе, что позволяет предупредить рецидив рПЭ в 86% случаев.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на большом количестве клинического материала. Строго выверенный дизайн диссертационной работы, включающий в себя 1 этап ретро-проспективного когортного исследования и два этапа проспективного исследования, позволяющие реализовать поставленные соискателем задачи, подтверждает обоснованность и достоверность сформулированных исследователем научных положений.

Все методы лабораторных исследований современные, трудоемкие, выполненные многократно в специализированных учреждениях на сертифицированном оборудовании, соответствуют поставленным задачам. Впечатляет количество проведенных тестов - 3252, что позволяет провести качественный многомерный статистический анализ.

Для облегчения восприятия результатов в диссертационной работе представлено достаточное количество рисунков и таблиц. Выводы и практические рекомендации обоснованы, в полной мере демонстрируют реализацию поставленных задач, имеют весомое научно-практическое значение.

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, 7 из которых в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует теме диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Полученные Терехиной Василисой Юрьевной результаты имеют весомую теоретическую и практическую значимость. Значительно расширены фундаментальные представления о роли дисфункции эндотелия в патогенезе развития рецидива рПЭ.

Показана необходимость определения на прегравидарном этапе и в первом триместре беременности биомаркеров дисфункции/деструкции эндотелия

(наиболее информативным сроком является 11-13 недель гестации, в котором определение уровня микровезикул эндотелиального происхождения имеет максимальную прогностическую ценность).

Предложенный комплекс мероприятий по дифференцированной прегравидарной подготовке пациентов с рПЭ в личном анамнезе, основанный на изученных автором биомаркеров системного эндотелиоза, направлен на улучшение перинатальных исходов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Терехиной В.Ю. составлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы, трех приложений. Объем диссертации – 141 страница машинописного текста, содержащий 24 рисунка и 26 таблиц.

Введение диссертации отражает современное состояние решаемой автором медицинской задачи, обосновывая формулировку цели исследования. Четко обозначенные задачи соответствуют поставленной цели, согласуются с этапами проведения работы.

Глава 1 (обзор литературы) представляет собой анализ 168 источников современной научной литературы, из которых 80% глубиной поиска не более 3-4 лет. Автором изложены представления об эпидемиологии рецидива рПЭ, возможностях его прогнозирования на прегравидарном этапе. Представлен подробный анализ результатов последних публикаций по вопросам исследования протеомики материнской крови и жидкостной биопсии плаценты, включающий систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования и статьи, посвященные вопросам определения в периферической крови матери в течение беременности биомаркеров, отражающих состояние эндотелия и плаценты. Кроме того, проведен анализ литературы, описывающий терапевтические возможности профилактики рецидива рПЭ.

Глава «Материалы и методы» в достаточной степени отражает исследовательскую когорту (167 пациенток), принцип формирования клинических групп, подробную характеристику использованных методов лабораторной диагностики. Достоверность результатов обеспечена современными статистическими методами обработки цифрового материала.

Результаты собственных исследований представлены и проанализированы в последующих трех главах, каждая из которых строго отражает сформулированные задачи для достижения поставленной цели.

Глава 3 «Клинико-anamnestическая характеристика и функциональное состояние эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе» изложена на 18 страницах машинописного текста. Автором проведен анализ соматического и репродуктивного статуса пациенток с рПЭ в анамнезе, который показал, что клинико-anamnestические характеристики не позволяют выделить группу пациенток как с дебютом, так и с возможным рецидивом рПЭ в последующую беременность. В связи с чем автором проведено исследование биологических маркеров в системном кровотоке, косвенно отражающих функцию эндотелия. Полученные диссертантом результаты демонстрируют, что лабораторными предикторами рецидива рПЭ в последующую беременность являются EVs эндотелиального происхождения CD-144 и CD-105, определяющие риск рецидива заболевания в 86% случаев.

В главе 4 представлена клиническая характеристика пациенток с реализованным рецидивом рПЭ, результаты исследования протеомики материнской крови и EVs материнского и плацентарного происхождения при реализации рецидива рПЭ, определяемые в критические точки беременности. Автором установлено, что на всех этапах гестации у пациенток с рецидивом рПЭ идентифицируются биологические маркеры, свидетельствующие о повреждении эндотелия. Оптимальным сроком предикции рецидива рПЭ является срок гестации 11-13 недель, в котором идеальным биомаркером являются EVs эндотелиального происхождения (CD 144).

Пятая глава представляет собой описание комплекса мероприятий дифференцированной прегравидарной подготовки у женщин с рецидивом рПЭ в анамнезе, основанным на протективном влиянии на деструкцию эндотелия, о которой говорят полученные ранее результаты собственных исследований. Проведена прегравидарная подготовка и ведение беременности у 7 пациенток с рПЭ в анамнезе, комплекс мероприятий продемонстрировал свою эффективность в 85,7% случаев.

Обсуждение полученных результатов проведено детально и обстоятельно, соединяет воедино полученные данные и логично завершает диссертационное исследование. Закljučают анализ диссертационного исследования 5 выводов, которые полностью соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации хорошо обоснованы, и, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике врачей акушер-гинекологов.

В ходе знакомства с диссертационным исследованием Терехиной Василисы Юрьевны вопросов не возникло.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования целесообразно продолжать внедрять в работу медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «акушерство и гинекология» - акушерских стационаров, перинатальных центров, женских консультаций, а также использовать в образовательном процессе студентов, ординаторов, слушателей циклом постдипломного образования по специальности «акушерство и гинекология» в программах ДПО/НМО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Терехиной Василисы Юрьевны по теме: «Прогнозирование и профилактика рецидива ранней преэклампсии на основе омиксных технологий» является научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной для акушерства задачи - прогнозирование рецидива рПЭ на этапе возможного терапевтического воздействия, основанное

на определение биологических маркеров системного повреждения эндотелия в периферической крови женщины, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Терехина Василиса Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4.Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 5 от «10» января 2024 года.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и
Репродуктологии ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 М.С. Зайнулина

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgbmu.ru; <https://www.1spbgbmu.ru/ru/>



Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам
А.А. Пищелёва
" 20 " г.