

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.



*декабря* 2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Ганичкиной Марии Борисовны на тему: «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

#### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Ганичкиной Марии Борисовны посвящена выявлению патогенетических особенностей задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией и разработке методов диагностики данного осложнения беременности на основании маркеров про- и антиоксидантной систем, а также паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК.

Несмотря на достижения современной медицинской науки задержка роста плода остается одной из важных проблем научного и практического акушерства в связи с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности. Задержка роста плода характеризуется отставанием внутриутробного роста, а также внутриутробной гипоксией и рождением плода с меньшими фетометрическими показателями относительно должных

для соответствующего срока беременности. На сегодняшний день существующие методы пренатальной диагностики недостаточно эффективны, так как несмотря на УЗИ-критерии задержки роста плода, в 75% случаев данный диагноз ставится постнатально (Дегтярева Е.А. и соавт., 2018; Burton G.J. et al., 2018; Diksha P. et al., 2018; Giabicanì E. et al., 2018). Отсутствуют эффективные методы лечения данного осложнения беременности, а вопросы этиологии и патогенеза остаются дискуссионными. Пролонгирование беременности при ранней задержке роста плода (до 34 недель) ассоциировано с неблагоприятными перинатальными исходами. Поиск специфических маркеров и методов своевременной диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм является актуальной задачей современного акушерства. Для новорожденных с задержкой роста плода характерно развитие внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде. Оценка риска данной патологии позволяет своевременно проводить ее профилактику у новорожденных, тем самым улучшая перинатальные исходы.

В основе больших акушерских синдромов, в том числе задержки роста плода, лежит окислительный стресс. Регуляция последнего находится под контролем эпигенетических механизмов, одними из которых являются микроРНК. Представляет интерес изучение регуляции про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней формах данного осложнения беременности, что позволяет выделить новые диагностические маркеры задержки роста плода.

Исходя из данной концепции актуальность темы диссертации очевидна, а изучение состояния про- и антиоксидантной систем, а также паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК при задержке роста плода представляет научный и практический интерес.

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

При выполнении данной работы, автором был выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических данных 82 беременных женщин, вошедших в исследование, которые четко соответствовали критериям включения и исключения. Критериями исключения в исследование явились: тяжелая экстрагенитальная патология; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; преэклампсия; многоплодная беременность; пороки развития плода; генетические и острые инфекционные заболевания матери.

Были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, проведен анализ течения данной беременности по триместрам, исходов родоразрешения и состояния здоровья новорожденных. Проведенный анализ позволил выделить факторы риска формирования задержки роста плода и дополнить уже имеющиеся сведения об аспектах, предрасполагающих к ее развитию.

В работе применялись современные молекулярно-генетические методы исследования, такие как: выделение суммарной РНК и микроРНК (ткань плаценты, плазма пуповинной крови), ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, а также полярография, спектрофотометрия, электрофорез в полиакриламидном геле с вестерн-блоттингом – для определения показателей про- и антиоксидантной систем (плазма крови беременной, плазма пуповинной крови, ткань плаценты).

Впервые представлены убедительные данные о различиях в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней задержке роста плода, выявляющие усиление окислительного стресса при ранней форме и его снижение – при поздней.

Выявлено разнонаправленное изменение уровня экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК: miR-125b-5p, miR-221-3p, miR-574-3p, miR-451a в плаценте при задержке роста плода. Показана связь повышенной экспрессии miR-125b-5p с усилением окислительного стресса, а сниженной экспрессии miR-221-3p – с ослаблением антиоксидантной защиты в плаценте при ранней задержке роста плода.

Выявлено, что сниженная экспрессия miR-451a при ранней форме ассоциирована с ослаблением антиоксидантной защиты, а при поздней – с повышением активности антиоксидантных ферментов. Повышенная экспрессия miR-574-3p – с усилением процессов окислительного повреждения при ранней и их ослаблением – при поздней задержке роста плода.

Работой показано, что повышенная экспрессия miR-451a в плазме пуповинной крови при поздней форме задержки роста плода ассоциирована со снижением уровня окислительного стресса, что может указывать на ее протективную роль.

### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

В результате выполненной работы были уточнены клинико-анамнестические факторы риска задержки роста плода. С целью дифференциальной диагностики ранней и поздней формы данного осложнения беременности предлагается определение малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксиноненаля (4-ГН), глутатиона общего, окисленного, соотношения  $\text{Глут}_{\text{восст.}}/\text{Глут}_{\text{ок.}}$ , а также активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме крови беременных. Кроме того, для оценки риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных, наблюдаемого при задержке роста плода в 39% случаев ( $p \leq 0,05$ ), согласно полученным нами данным, обосновано применение моделей логистической регрессии, включающих показатели экспрессии микроРНК в плазме

пуповинной крови: miR-125b-5p – при ранней форме задержки роста плода и уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p – при поздней форме.

Работой доказано, что внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм позволяет снизить неонатальные осложнения и улучшить перинатальные исходы. Таким образом, полученные результаты чрезвычайно важны для практического здравоохранения и могут быть использованы в клинической практике акушеров-гинекологов.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность данных исследования подтверждается репрезентативной выборкой. Статистический анализ количественных данных с нормальным распределением проводили с помощью теста Стьюдента. Для сравнения групп в отношении качественных параметров использовали тест  $\chi^2$ . Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали менее или равной 0,05. В работе применялись современные методы исследования, которые соответствуют поставленной цели и задачам.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 242 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 44

рисунками и 32 таблицами. Библиографический указатель включает 322 работы цитируемых авторов, из них 52 – на русском и 270 – на иностранном языках. Результаты диссертационной работы иллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК: журнал «Акушерство и гинекология», «Медицинский совет», Journal of Clinical Medicine.

Основные положения работы представлены на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2018» и VI Съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019), 2<sup>nd</sup> World Congress on Gynecology and Obstetrics (Токио, 2019).

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (15 июня 2020 года, протокол № 21).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные результаты проведенного исследования Ганичкиной Марии

Борисовны используются в работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в систему здравоохранения, что позволит усовершенствовать диагностику задержки роста плода, а также улучшить перинатальные исходы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Ганичкиной Марии Борисовны на тему «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизации диагностики задержки роста плода и связанного с ней риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных на основе исследования маркеров функционального состояния про- и антиоксидантной систем и профилей экспрессии регулирующих их микроРНК.

Диссертационная работа Ганичкиной Марии Борисовны 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 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Ганичкиной Марии Борисовны на тему «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области «18» декабря 2020 года (протокол № 35).

Рецензент:

Руководитель

акушерского observationalного отделения

ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский

институт акушерства и

доктор медицинских наук

Новикова Светлана Викторовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А

guzmoniiag@gmail.com

Подпись д.м.н., Новиковой Светланы Викторовны

«заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский

институт акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук

Григорьева Ирина Георгиевна

«18» декабря 2020 года