

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Александровны на диссертационную работу Ганичкиной Марии Борисовны «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Согласно данным ВОЗ задержка роста плода ассоциирована с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности.

Диагностика задержки роста плода до родов – затруднительна в виду несовершенства имеющихся на сегодняшний день методов пренатальной диагностики. Задержка роста плода, манифестировавшая до 34 недель беременности (ранняя форма) и после 34 недель (поздняя форма) имеет различный патогенез и различные по тяжести перинатальные исходы. Пролонгирование беременности при ранней форме связано с неблагоприятными перинатальными исходами. В связи с этим определение сроков манифестации задержки роста плода является необходимым для определения врачебной тактики и снижения рисков для здоровья новорожденного.

На сегодняшний день не существует достаточно чувствительных методов для точной и своевременной пренатальной диагностики данного осложнения беременности. В связи с чем поиск молекулярно-генетических маркеров задержки внутриутробного роста представляется актуальным.

Известно, что окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе различных осложнений беременности, в том числе задержки роста плода. В виду различного патогенеза данного осложнения беременности, манифестировавшего до и после 34 недель, представляет интерес изучение показателей про- и антиоксидантной систем, а также исследование их регуляции на эпигенетическом уровне, в частности, при участии микроРНК (мкРНК), что позволит выделить новые диагностические маркеры ранней и поздней форм задержки роста плода.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Ганичкиной М.Б., целью которой явилась оптимизация диагностики задержки роста плода на основе

исследования маркеров функционального состояния про- и антиоксидантной систем и профилей экспрессии регулирующих их мкРНК, несомненно, является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность**

Положения, сформулированные в диссертации Ганичкиной М.Б. представляют собой обоснованные, аргументированные и логично представленные данные собственных исследований. Работа выполнена с использованием современных технологий, используемых в мировой практике. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена продуманным дизайном, целью и задачами исследования, достаточной клинической выборкой с применением критериев включения и невключения в исследование.

Автор провел ретроспективный анализ 109 историй родов пациенток, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И.Кулакова» Минздрава России за период с 2015 г. по 2018 г. В соответствии с критериями включения и невключения в исследование была отобрана 41 пациентка с задержкой роста плода (20 беременных с ранней и 21 – с поздней формой). Методом подбора пар была отобрана 41 пациентка, составившая группу сравнения, с фетометрическими параметрами плода и новорожденного, соответствующими гестационному сроку. С целью выделения факторов риска развития задержки роста плода был проведен анализ данных анамнеза, соматических заболеваний, числа и исхода предыдущих беременностей, а также осложнений течения настоящей беременности.

Следующим этапом было проведено исследование «случай-контроль» с применением специальных методов исследования для определения показателей состояния про- и антиоксидантной систем, а также уровня экспрессии ассоциированных с окислительным стрессом мкРНК. В ходе работы проводилось: выделение суммарной РНК и мкРНК из тканей плаценты, плазмы 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- (малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксиноненаля (4-ГН)) и антиоксидантной (глутатиона,

каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатиона в плазме крови беременной, плазме пуповинной крови и ткани плаценты.

Подбор статистических методик, проведенных автором, отвечает критериям, предъявляемым к статистическому анализу данных в биомедицинских исследованиях. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, представленным в диссертационной работе, вытекают из материала диссертации, что позволяет получить аргументированные результаты и логичные выводы.

### **Научная новизна исследования**

При изучении клинико-анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, диссертант уточнил факторы риска развития задержки роста плода.

Автор выявил различия в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней формах задержки роста плода.

Впервые на локальном уровне (в плаценте) показано разнонаправленное изменение уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-221-3p, miR-574-3p, miR-451a. Выявлена связь повышенной экспрессии miR-125b-5p с усилением окислительного стресса, а сниженной экспрессии miR-221-3p – с ослаблением антиоксидантной защиты в плаценте при ранней форме задержки роста плода. Установлено, что сниженная экспрессия miR-451a при ранней форме задержки роста плода 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.

Автор показал, что повышенная экспрессия miR-451a в плазме пуповинной крови при поздней форме задержки роста плода ассоциирована со снижением уровня окислительного стресса, что связано с ее протективной антиоксидантной ролью.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа Ганичкиной М.Б. выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет существенное значение для решения

актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатологии, а также является серьезным вкладом в науку и клиническую практику.

Полученные результаты имеют прикладное значение и могут применяться в клинической практике. Использование модели логистической регрессии, включающей показатели про- и антиоксидантной систем в плазме крови беременной с задержкой роста плода, позволит дифференцировать раннюю и позднюю формы данного осложнения беременности с высокой чувствительностью и специфичностью, определить тактику ведения пациентки, снижая тем самым частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

Определение в плазме пуповинной крови уровня экспрессии miR-125b-5p до 34 недель и уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p – после 34 недель позволит прогнозировать внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода.

Использование разработанного алгоритма диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм позволит снизить неонатальные осложнения и улучшить перинатальные исходы.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Ганичкиной М.Б. состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения. Работа изложена на 242 страницах, рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Задачи соответствуют цели, а выводы поставленным задачам.

В разделе «Введение» обоснован выбор темы исследования, сформулированы цели и задачи. Цель исследования полностью отражает суть работы. Задачи исследования сформулированы четко и конкретно, соответствуют цели исследования. Убедительно изложена научная новизна исследования, которая не вызывает сомнения. Также детально описана методология исследования, которая позволила получить данные, необходимые для обоснования выводов и практических рекомендаций.

В «Обзоре литературы» автор демонстрирует хорошее знание научных данных в избранной теме. Количество литературных источников достаточное, они современны. В главе подробно описаны имеющиеся на сегодняшний день сведения о задержке роста плода: классификация,

этиология, патогенез, факторы риска, критерии постановки диагноза, методы прогнозирования и диагностики.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены критерии включения и невключения пациенток в исследование, описаны общеклинические, функциональные и специальные методы исследования.

В главах описания результатов собственных исследований представлена сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациенток исследуемых групп. Прослежены акушерские и перинатальные исходы гестации. Ключевые разделы диссертации представляют этапы поиска и обоснования персонифицированных методов диагностики и дифференциальной диагностики ранней и поздней ЗРП, дана оценка показателей функционального состояния про- и антиоксидантной систем, а также экспрессии регулирующих окислительный стресс мкРНК при ранней и поздней формах задержки роста плода.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант проводит сопоставление полученных в ходе исследования данных с массивом имеющихся на сегодняшний день сведений мировой литературы, касающихся изучаемого вопроса. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование. Важно отметить, что автором продемонстрирована способность к последовательному синтезу дискуссионных проблем, освещаемых в собственном исследовании, в преломлении современных научных тенденций акушерской науки и практики, касающихся вопросов задержки роста плода.

Диссертационная работа изложена научным стилем, имеет классическую структуру. Автор обобщил и обосновал полученные результаты, которые соответствуют поставленным задачам исследования.

Результаты исследования позволили автору сформулировать алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм.

Материалы диссертации изложены в 8 научных публикациях, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для соискателя ученой степени кандидата наук.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет.

