

## **ОТЗЫВ**

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

Задержка роста плода (ЗРП) остается важнейшей медико-социальной проблемой, занимая одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. ЗРП оказывает влияние, как на внутриутробное развитие плода, так и на здоровье ребенка после рождения. Известно, что ЗРП ассоциирована с такими осложнениями, как: преждевременные роды, антенатальная гибель плода, детский церебральный паралич, а также с развитием артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа в старшем возрасте.

Одной из основных проблем, связанных с ЗРП, особенно ее поздней формы, является своевременная пренатальная диагностика. Известно, что в 75% случаев ЗРП выявляется после родов. Ранняя и поздняя формы ЗРП имеют различный патогенез и отличаются по степени тяжести состояния новорожденных. Поэтому определение сроков манифестации ЗРП важно для определения дальнейшей акушерской тактики. В настоящее время не существует надежных диагностических маркеров ЗРП, что связано с полиэтиологичностью данного осложнения беременности. Учитывая недостаточную точность пренатальных методов диагностики, перспективными являются исследования, направленные на поиск специфичных маркеров ЗРП.

В последнее время активно изучается роль окислительного стресса в патогенезе акушерской патологии, в том числе ЗРП. Однако на сегодняшний день недостаточно данных о различиях в состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней формах ЗРП. Кроме того, интерес представляет регуляция окислительного стресса на эпигенетическом уровне, в том числе посредством молекул микроРНК. Определение их паттернов экспрессии позволит выделить новые диагностические маркеры данного осложнения беременности.

Исходя из вышеизложенного 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, является актуальной, представляет научный и практический интерес.

### **Обоснованность и достоверность полученных данных**

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватной программой исследования, достаточными клиническими выборками с применением критериев включения и невключения.

Был проведен 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 ЗРП (20 беременных с ранней и 21 – с поздней формой ЗРП). 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 ЗРП был проведен анализ данных анамнеза, соматических заболеваний, числа и исхода предыдущих беременностей, а также осложнений течения настоящей беременности.

Изучение показателей функционального состояния про- и антиоксидантной систем, а также уровня экспрессии ассоциированных с окислительным стрессом мкРНК проведено на следующем этапе исследования, которое носило характер «случай-контроль».

В работе использованы современные методы исследования. Наряду со стандартными применены специальные методы: 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- (МДА, 4-ГН) и антиоксидантной (глутатион, каталаза, СОД, ГП) систем в плазме крови беременной, плазме пуповинной крови и ткани плаценты.

Статистическая обработка полученных данных проведена на соответствующем уровне и обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, представленным в диссертации.

### **Научная новизна исследования**

На основании анализа клиничко-анамнестических данных автором были дополнены уже имеющиеся знания о факторах риска задержки роста плода.

В результате проведенного исследования установлены различия в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней задержке роста плода.

Выявлено разнонаправленное изменение уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-221-3p, miR-574-3p, miR-451a в плаценте и 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.

Показано, 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.

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

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование, его результаты и выводы имеют большую практическую значимость.

Разработанная модель логистической регрессии позволяет дифференцировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода на основании маркеров про- и антиоксидантной систем в плазме крови беременной с высокой чувствительностью и специфичностью.

Определение в плазме пуповинной крови уровня экспрессии miR-125b-5p при ранней форме и уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-451a,

miR-30b-5p, miR-27a-3p – при поздней форме является перспективным для своевременной оценки риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода.

Внедрение в клиническую практику 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. включает в себя введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложение. Работа изложена на 242 страницах, рисунки и таблицы информативны и отражают полученные результаты. Задачи соответствуют цели, а выводы поставленным задачам.

Во «Введении» автором обоснована актуальность темы и научная новизна, четко и ясно сформулированы цель и задачи исследования, приведены аргументы, отражающие научно-практическую значимость, подробно описана методология исследования.

В «Обзоре литературы» подробно, логично и грамотно представлены современные диагностические и прогностические критерии задержки роста плода, классификация, этиология и патогенетические аспекты.

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

В главах описания результатов собственных исследований дана качественная клиническая характеристика пациенток исследуемых групп. Изучение течения настоящей беременности, родов, послеродового

периода, состояния здоровья новорожденных, оценка показателей состояния про- и антиоксидантной систем, а также паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК была проведены с учетом сроков манифестации задержки роста плода.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно и обстоятельно проводит сравнительный анализ полученных результатов с данными литературы по исследуемой теме.

Материал диссертации структурирован, изложен научным стилем. Автору удалось логично обобщить и обосновать полученные результаты, которые соответствуют задачам исследования.

Полученные в работе результаты 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.

## **Заключение**

Диссертационная работа Ганичкиной Марии Борисовны «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем» представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – оптимизацию диагностики задержки роста


плода с учетом ее патогенетических форм, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Ганичкиной Марии Борисовны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, доцент

доктор медицинских наук  Андрей Владимирович

 « 12 \_\_\_\_\_ 2020 года

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7(499) 248-05-53

E-mail: rektorat@sechenov.ru



« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года