

### Заключение

Диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по 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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* научная концепция, расширяющая представления о патогенезе задержки роста плода, а также включающая алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм, что позволит улучшить перинатальные исходы;

*предложены* оригинальная научная гипотеза и нетрадиционный подход к дифференцировке ранней и поздней форм задержки роста плода на основе определения показателей про- и антиоксидантной систем в периферической крови беременной;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке, практике, а именно: моделей логистической регрессии для оценки риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода, включающие показатели уровня экспрессии miR-125b-5p – при ранней и miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p – при поздней форме задержки роста плода;

*введены* новые понятия, позволяющие диагностировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода на основе определения показателей окислительных повреждений и антиоксидантной защиты в плазме крови

беременной. Впервые представлены различия в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней формах задержки роста плода. Определены паттерны экспрессии микроРНК, регулирующие окислительный стресс, при двух патогенетически различных формах задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией.

**Теоретическая значимость** исследования обоснована тем, что *доказаны положения*, вносящие вклад в расширение представлений об изучаемом явлении. Так, были предложены клинические-анамнестические факторы, позволяющие выделить группу риска развития задержки роста плода. Показаны различия в показателях функционального состояния про- и антиоксидантной систем, а также определены разнонаправленные изменения экспрессии изучаемых микроРНК, регулирующих окислительный стресс, при ранней и поздней формах задержки роста плода. Определены взаимосвязи изменений экспрессии микроРНК с показателями про- и антиоксидантной систем, а также развитием внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией;

*применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)* использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе специальных, таких как: выделение суммарной РНК, включающей фракцию микроРНК, ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, полярография, спектрофотометрия, электрофорез в полиакриламидном геле с вестерн-блоттингом;

*изложены* положения, аргументы и доказательства, подтверждающие участие микроРНК в регуляции выявленных различий в функциональном состоянии про-и антиоксидантной систем при задержке роста плода;

*раскрыты* существенные проявления теории возникновения и развития задержки роста плода, обсуждены имеющиеся в литературе противоречия и

выявлены новые проблемы, требующие проведения дальнейших исследований в этой области;

*изучены* факторы, предрасполагающие к развитию задержки роста плода. Показаны различия в показателях про- и антиоксидантной систем (: МДА, 4-ГН, активность и содержание СОД, каталазы, активность ГП, содержание глутатиона, а также соотношение  $\text{Глут}_{\text{восст.}}/\text{Глут}_{\text{ок.}}$ ) и установлены взаимосвязи изменений экспрессии изучаемых микроРНК (miR-125b-5p, 221-3p, miR-451a, miR-574-3p) с уровнем окислительного стресса и антиоксидантной защиты при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией. Разработанные модели логистической регрессии позволяют дифференцировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода на основании маркеров про- и антиоксидантной систем в плазме крови беременной, а также оценить риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода: при ранней форме – на основании определения уровня экспрессии miR-125b-5p, при поздней – miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p в плазме пуповинной крови новорожденных. Алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм позволяет снизить риски неблагоприятных перинатальных исходов;

*проведена* модернизация существующей тактики ведения пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии диагностики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией;

*определены* пределы и перспективы практического использования теории на практике, в частности предложенного алгоритма диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм;

*создана* система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения пациенток с задержкой роста плода;

*представлены* методические рекомендации по верификации формы задержки роста плода, а также оценки рисков развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с использованием моделей логистической регрессии;

### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на сертифицированном оборудовании. В работе были использованы современные методы сбора и обработки информации. Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R, и программу RStudio, а также Microsoft Office Excel 2016 и пакеты прикладных программ «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США). Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям теста Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). Статистический анализ количественных данных с нормальным распределением проводили с помощью теста Стьюдента. Для описания качественных показателей использовали абсолютные значения и процентное соотношение. Для сравнения групп использовали тест  $\chi^2$ . Также определялись отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (CI). Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05.

Поскольку анализировали как количественные, так и качественные признаки, то корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. 95% доверительный интервал для коэффициента корреляции определяли с

помощью преобразования Фишера. Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05. Если значение  $p$  было меньше 0,001, то  $p$  указывали в формате  $p < 0,001$ .

Для оценки потенциальной прогностической значимости исследуемых параметров разработали модель логистической регрессии, качество которой определяли путем построения ROC-кривой, определения площади под ROC-кривой (AUC), а также расчета чувствительности и специфичности разработанной модели. Чувствительность и специфичность оценивали как число истинно-положительных результатов, деленное на общее количество новорожденных, у которых развились патологии, и число истинно-отрицательных результатов, деленное на общее количество новорожденных, у которых не развились патологии, соответственно. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов оценивали как число истинно-положительных результатов/число положительных результатов и истинно-отрицательных результатов/число отрицательных результатов;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

*идея базируется* на анализе практики ретроспективного исследования случай-контроль на базе акушерского отделения (заведующий д.м.н., профессор Кан Н.Е.), лаборатории прикладной транскриптомики (заведующий: к.б.н. Тимофеева А.В.), лаборатории митохондриальной медицины (заведующий: к.б.н. Высоких М.Ю.), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.);

*использованы* сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике (изучение паттернов экспрессии микроРНК, показателей про- и антиоксидантной систем при задержке роста плода);

*установлено* частичное качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике (Мурашко А.В. и соавт., 2018; Забанова Е.А. и соавт., 2019; Östling H. et al., 2019; Hu X-Q. et al., 2019; Meng M. et al., 2020);

*использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации; представлена репрезентативная выборка, позволяющая четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия;

**Личный вклад** соискателя состоит в:

включенном участии на всех этапах процесса, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, в постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, систематизации данных литературы по теме диссертации, анализе клинико-анамнестических данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных при участии автора. Диссертант участвовал в ведении беременности, родоразрешении, сборе и обработке биологического материала участниц исследования. Автор провел анализ медицинской документации, систематизировал полученные результаты и сделал выводы на основании полученных данных. Автор лично участвовал в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Ганичкиной М.Б. является научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены  
диссертационного совета Д 208.125.01

**Председатель комиссии**

доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор



Тютюнник В.Л.

доктор медицинских наук, профессор



Ходжаева З.С.

« » \_\_\_\_\_ 2021 г.