

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ГБУЗ МС

овский областной
ельский институт

и гинекологии»

В.А. Петрухин

2019

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации

Карапетян Анны Овиковны на тему «Прогнозирование осложнений беременности (презклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Презклампсия и преждевременные роды – это осложнения беременности, входящие в группу «больших акушерских синдромов», ассоциированные с плацентарной недостаточностью и занимающие одно из ведущих мест в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно мировым данным презклампсия осложняет до 8% беременностей, в то время как преждевременные роды – до 18%. Несмотря углубленное изучение этиологии и патогенеза, частота развития данных осложнений беременности не имеет тенденции к снижению. В настоящее время не существует эффективных методов лечения презклампсии, а начало токолитической терапии преждевременных родов нередко оказывается запоздалым. Тем самым основное внимание направлено на профилактику данных осложнений, в связи с чем необходима идентификация женщин высокого риска на раннем сроке беременности.

Известные на сегодняшний день комбинации клинико-анамнестических факторов риска с маркерами преэклампсии и преждевременных родов не обладают достаточной прогностической значимостью на ранних сроках беременности. В связи с этим поиск специфичных маркеров по-прежнему остается актуальным.

В результате исследований показано, что патогенетическими звеньями в развитии плаценто-ассоциированных осложнений беременности являются нарушение инвазии трофобласта и апоптоза в плаценте, развитие окислительного стресса, эндотелиальная дисфункция. Одним из перспективных маркеров вышеуказанных нарушений является внеклеточная ДНК плода, которая попадает в материнский кровоток в результате апоптоза и некроза клеток трофобласта. Следовательно, при нарушении плацентации ожидаемо повышение содержания внеклеточной ДНК плода в материнской крови.

Проведены исследования, подтверждающие повышение концентрации внеклеточной ДНК плода при преэклампсии и преждевременных родах, однако недостаточно данных о содержании на ранних сроках и изменениях в течение неосложненной беременности, поэтому прогностическая значимость данного маркера в настоящее время остается неизученной.

Таким образом, поиск маркеров для прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии и преждевременных родов является актуальным, а изучение с данной целью внеклеточной ДНК плода научно-обоснованным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы автором проведено комплексное клинико-диагностическое обследование 580 женщин, начиная с первого

триместра беременности. В работе были использованы современные методы обследования. Автором были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, подробно проанализировано течение данной беременности по триместрам, исходы, состояние здоровья новорожденных. Произведен забор материнской крови в 11-14, 24-26 и 30-32 недели для определения содержания внеклеточной ДНК плода, материнской и общей ДНК путем методики выявления *RASSF1A* гена у женщин с неосложненным течением беременности, преэклампсией и преждевременным началом родовой деятельности. Полученные данные позволили определить нормативные значения внеклеточной ДНК в материнской крови в динамике беременности, продемонстрировать отсутствие влияния материнских и плодовых факторов. Также было выявлено, что у женщин с преэклампсией содержание внеклеточной ДНК плода достоверно превышает значение нормы во всех триместрах беременности, в то время как при преждевременных родах только в 11-14 недель. Сравнительный анализ концентрации внеклеточной ДНК плода в исследуемых группах показал, что при развитии преэклампсии степень разрушения клеток трофобласта значительно более выражена по сравнению с преждевременными родами, прогрессивно нарастает в течение беременности, особенно при ранних и тяжелых формах заболевания.

Полученные результаты позволили построить прогностические модели развития преэклампсии и преждевременных родов. На основании анамнестических, клинико-инструментальных данных, содержания внеклеточной ДНК плода в материнской крови разработана система прогнозирования преэклампсии и преждевременных родов.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная Карапетян Анной Овиковной диссертационная работа имеет большое практическое значение.

В результате проведенного исследования были определены нормативные значения внеклеточной ДНК плода в материнской крови в динамике беременности, продемонстрировано отсутствие влияния основных материнских и плодовых факторов на данный параметр. Выявлено значимое повышение концентрации внеклеточной ДНК плода при преэклампсии с ранних сроков беременности, прогрессивное увеличение в динамике при ранних и тяжелых формах. Обнаружено увеличение уровня ДНК плода в 11-14 недель у женщин с последующим развитием преждевременных родов.

Разработанная система прогнозирования преэклампсии и преждевременных родов на основании определения содержания внеклеточной ДНК плода в 11-14 недель беременности, позволит определить женщин группы высокого риска и своевременно начать профилактику осложнений.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов обследования. Результаты исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в разработке образовательных программ, лекций для обучающихся, врачей акушеров-гинекологов. Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в практическую работу отделений

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, рекомендованы для работы врачей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Подана 1 заявка на изобретение.

Заключение

Диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны на тему: «Прогнозирование осложнений беременности (презклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови» представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по выявлению прогностических маркеров осложнений беременности, ассоциированных с дисфункцией плаценты, а также разработана система прогнозирования презклампсии и преждевременных родов на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны 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 №335, от 02.08.2016 г.), 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 Карапетян Анны Овиковны на тему «Прогнозирование осложнений беременности (презклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови» обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» протокол № 15 от « 14 » 2019 года.

Ведущий научный сотрудник акушерского физиологического отделения
ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук

Людмила
Гурьева

101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а
guzmoniiag@gmail.com

Подпись ведущего научного сотрудника акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ д.м.н. Гурьевой В.М. заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИИАГ
кандидат медицинских наук

Игорьевна
Никольская

