

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Раисы
Ивановны Шалиной на диссертационную работу 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 исследования

Осложнения беременности, такие как презклампсия и преждевременные роды, являются одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Патофизиологические механизмы данных осложнений не до конца изучены, однако ключевая роль отводится нарушению плацентации. Диагностика основывается на наличии характерных клинико-лабораторных данных, эффективным способом лечения презклампсии является родоразрешению, в то время как токолитическая терапия при преждевременных родах нередко оказывается малоэффективной. Таким образом, особое внимание в настоящее время уделяется способам прогнозирования и профилактики представленных осложнений.

На сегодняшний день определены факторы риска развития презклампсии и преждевременных родов, изучены возможные маркеры, однако чувствительность и специфичность данных методов являются низкими, что ограничивают их применение в клинической практике.

В 1996-1997 гг. в материнской крови была обнаружена внеклеточная ДНК плодового происхождения, что определило дальнейшее его применение в пренатальной диагностике. Источником внеклеточной ДНК плода являются апоптотические клетки трофобласта, тем самым концентрация его в материнской крови может характеризовать степень апоптоза клеток трофобласта, следовательно, повышаться при дисфункции плаценты. Как

известно, патофизиологические механизмы, приводящие к дисфункции плаценты, связаны с нарушением инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, задолго до манифестации осложнений. Исходя из вышеизложенного, было предположено, что внеклеточная ДНК может являться прогностическим маркером осложнений беременности, ассоциированных с дисфункцией плаценты, следовательно, преэклампсии и преждевременных родов. Однако в настоящее время нет единого мнения среди исследователей ввиду различий полученных данных, что обусловлено отсутствием исследований внеклеточной ДНК плода на одной группе женщин в динамике беременности, комплексной оценкой влияния материнских и плодовых факторов на концентрацию, а также вследствие использования различных маркеров ДНК плода, большинство из которых имеют ограничения в применении.

Таким образом, не существует в настоящее время прогностического маркера преэклампсии и преждевременных родов, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, а использование внеклеточной ДНК плода ограничено недостатком исследований с комплексным его изучением в динамике беременности. Тем самым диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны по изучению внеклеточной ДНК плода в материнской крови с целью прогнозирования преэклампсии и преждевременных родов является актуальной, представляет научный и практический интерес.

Научная новизна

В данной работе при помощи модифицированной методики определения гиперметилированной части *RASSF1A* гена впервые изучено изменение содержания внеклеточной ДНК плода, материнской и общей ДНК на одной группе женщин при неосложненном течении беременности и развитии осложнений – преэклампсии и преждевременных родов.

Продемонстрировано отсутствие влияния материнских и плодовых факторов на концентрацию внеклеточной ДНК при неосложненном течении беременности

Выявлено, что в 11-14 недель концентрация внеклеточной ДНК плода у женщин с развитием преэклампсии и преждевременных родов значимо превышает значение неосложненной беременности. При этом у женщин с преэклампсией уровень ДНК плода достоверно выше, чем при преждевременном развитии родовой деятельности. Во втором и третьем триместрах концентрация внеклеточной ДНК плода при преэклампсии была значимо больше, чем при неосложненном течении беременности, в то время как при преждевременных родах не различалась. Уровень ДНК значительно увеличивался к 30-32 неделям при развитии осложнений.

Обнаружена прямая зависимость между концентрацией ДНК плода и систолическим АД при преэклампсии, и обратная зависимость с длиной шейки матки при преждевременных родах.

Полученные в результате работы данные позволили построить прогностические модели преэклампсии и преждевременных родов.

Практическая значимость

Определены пределы нормативных значений, динамика изменения внеклеточной ДНК плода при нормальном течении беременности с помощью разработанной в ходе работы модифицированной методики выявления гиперметилированной части *RASSF1A* гена.

На основании клинико-инструментальных данных и значений внеклеточной ДНК плода в 11-14 недель построены прогностические модели преэклампсии и преждевременных родов, что позволило создать алгоритм прогнозирования осложнений беременности, ассоциированных с плацентарной дисфункцией.

Таким образом, созданный в результате алгоритм прогнозирования преэклампсии и преждевременных родов позволит выделить женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии и преждевременных родов на раннем сроке беременности, что имеет важное значение для своевременного начала профилактики.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Карапетян А.О. выполнена в классическом стиле, включает следующие разделы: введение, обзора литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационный материал изложен на 177 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 76 рисунками.

Во «Введении» изложена актуальность поиска маркеров преэклампсии и преждевременных родов, исследование с данной целью внеклеточной ДНК плода, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» описаны патогенетические механизмы развития дисфункции плаценты, известные на сегодняшний день маркеры преэклампсии и преждевременных родов, их недостатки. Подробно рассмотрены имеющиеся в настоящее время исследования относительно содержания внеклеточной ДНК плода в материнской крови, возможное влияние материнских и плодовых факторов, изменение концентрации при преэклампсии и преждевременных родах, противоречивые данные относительно прогностической значимости данного маркера, а также все известные способы определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови, их преимущества и недостатки.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн работы, описаны критерии включения и невключения в исследование, клиническая характеристика обследованных женщин, общеклинические и

специальные методы исследования, а также методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» приведен анализ клинико-анамнестических данных женщин с неосложненной беременностью, преэкламсией и преждевременными родами, подробно описано течение данной беременности и исходы.

В контрольную группу включены женщины с неотягощенным анамнезом, неосложненным течением данной беременности и родами здоровыми детьми в срок. Определены значения внеклеточной плодовой, материнской и общей ДНК в I, II и III триместрах, динамика изменения концентрации. Выявлено отсутствие влияния материнских (возраст, ИМТ, паритет родов), плодовых (пол, масса, длина тела) и плацентарных факторов (масса плаценты) на концентрацию внеклеточной ДНК.

Преэклампсия диагностирована в 3,4% наблюдений, что коррелирует с мировыми данными. При сравнительном анализе с неосложненным течением беременности у женщин с преэкламсией ИМТ был значимо больше, I триместр часто осложнялся угрозой прерывания, в III триместре у большинства выявлены отеки. В результате анализа показателей АД выявлено, что у женщин с преэкламсией было больше диастолическое АД до беременности, в I и во II триместрах. Также превышали показатели ПИ маточных артерий при проведении скрининга I триместра беременности. Концентрация внеклеточной ДНК достоверно повышалась в течение беременности и значимо превышала уровень нормальных значений на всех исследуемых сроках. При этом наибольшее повышение уровня внеклеточной ДНК плода было обнаружено при ранних и тяжелых формах преэклампсии. В результате корреляционного анализа обращает на себя внимание прямая зависимость уровня ДНК плода с систолическим АД. По данным ROC-анализа наибольшей прогностической значимостью в отношении развития

презклампсии обладает концентрация внеклеточной в 11-14 недель беременности.

Беременность завершилась преждевременным началом родовой деятельности у 3,3% женщин. В гинекологическом анамнезе данных пациенток обращает на себя внимание значимо большая частота воспалительных заболеваний органов малого таза, выскабливание стенок матки. I триместр беременности также как у женщин с преэклампсией часто осложнялся угрозой прерывания, отмечен высокий ПИ маточных артерий при проведении скрининга в 11-14 недель. Содержание внеклеточной ДНК плода значимо превышало нормальные значения только при проведении скрининга I триместра. Также отмечалось увеличение концентрации к 30-32 неделям у женщин с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод, чего не наблюдалось при преждевременном развитии родовой деятельности и интактных оболочках.

На всех исследуемых сроках беременности концентрация внеклеточной ДНК плода была выше у женщин с преэклампсией по сравнению с преждевременными родами.

Полученные в результате диссертационной работы данные позволили построить прогностические модели развития преэклампсии и преждевременных родов, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

В главе «Обсуждение результатов исследования» соискатель четко, подробно и обстоятельно представил анализ полученных в работе данных, а также сопоставил собственные результаты с результатами других авторов.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Опубликованные труды и автограф диссертации полностью отражают суть работы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Карапетян Анны Овиковны на тему «Прогнозирование осложнений беременности (преэклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови» является законченным научно-квалификационным исследованием, отражает актуальную проблему прогнозирования осложнений беременности, ассоциированных с дисфункцией плаценты и алгоритм ее решения.

Диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны 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 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова
Тел.: +7 (495) 434-03-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru

Райса Ивановна

«___» 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Райса Ивановны Р.И. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Милушкина
Ольга Юрьевна

«___» 2019 г.