

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ганичкиной Марии Борисовны

**«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»**

Актуальность работы Ганичкиной Марии Борисовны обусловлена необходимостью изучения одной из важных и нерешенных проблем современного акушерства – задержки роста плода. Несмотря на успехи, достигнутые в выявлении данного осложнения беременности за последние годы, окончательный диагноз задержки роста плода по-прежнему чаще ставится постнатально, ввиду того, что методы пренатальной диагностики остаются несовершенными.

Автор выявил различия в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем при ранней и поздней формах задержки роста плода. Выявленные различия послужили основой для создания модели логистической регрессии с использованием маркеров про- и антиоксидантной систем плазмы крови беременной. Использование предложенной модели позволит дифференцировать две патогенетически различные формы задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, что даст возможность клиницистам определить оптимальные сроки родоразрешения.

Работой показано разнонаправленное изменение уровня экспрессии микроРНК, регулирующих окислительный стресс, при ранней и поздней формах задержки роста плода. Так при ранней форме выявлено повышение уровня экспрессии miR-125b-5p, miR-574-3p и снижение miR-221-3p, miR-451a в плаценте. При поздней задержке роста плода показано снижение уровня экспрессии miR-451a, а также повышение экспрессии miR-574-3p в плаценте и miR-451a в плазме пуповинной крови.

Доказана связь уровня экспрессии изучаемых микроРНК с изменением показателей про- и антиоксидантной систем. 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 форме задержки роста плода. Сниженная экспрессия miR-451a при ранней форме задержки роста плода связана с ослаблением антиоксидантной защиты, а при поздней – с повышением активности антиоксидантных ферментов. Увеличение экспрессии 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 связана со снижением уровня окислительного стресса, что связано с ее протективной антиоксидантной ролью.

Выявлены связи внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с уровнем экспрессии miR-125b-5p при ранней задержке роста плода и miR-451a – при поздней. На основании полученных результатов созданы модели 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.

Для снижения неонатальных осложнений и улучшения перинатальных исходов автором предложен алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм.

Таким образом, научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений.

В работе применялись адекватные методологические подходы с использованием современных методов исследования, качественной статистической обработки, что позволило получить достоверные данные. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности клинических данных и научных выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

Материалы исследования представлены в 8 научных публикациях, из них – 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Материалы исследования обсуждались на научных форумах и конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует установленным требованиям.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Таким образом, по актуальности, объему, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа

Ганичкиной Марии Борисовны «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем» является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России доктор медицинских наук, доцент (специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология)

ерина Игоревна

\_\_\_\_\_ 2020 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.

Телефон: +7(495)434-03-29

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Подпись д.м.н., доцента Боровковой Екатерины Игоревны «заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент

 Михайловна

\_\_\_\_\_ 2020 г.



## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы 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»**

Работа Ганичкиной М.Б. посвящена актуальной проблеме акушерства: диагностике задержки роста плода, поскольку, несмотря на достижения современной медицины, данное осложнение беременности до сих пор занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. По сей день вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, профилактики и лечения задержки роста плода – дискуссионны.

На основании анализа клиничко-анамнестических данных автор выделил факторы риска задержки роста плода, дополнив наши представления об условиях, предрасполагающих к развитию данного осложнения беременности.

Автором изучены показатели состояния про- и антиоксидантной систем при задержке роста плода в плаценте, плазме пуповинной крови и плазме крови беременной: Показано усиление окислительного стресса при ранней задержке роста плода и его снижение – при поздней форме. На основании показателей состояния про- и антиоксидантной систем плазмы материнской крови (МДА, 4-ГН, активность СОД, активность и содержание каталазы, глутатиона, а также соотношения  $\text{Глут}_{\text{восст.}}/\text{Глут}_{\text{ок.}}$ ) разработана модель логистической регрессии, применение которой в клинической практике (после 34 недель беременности) позволит выделить не диагностированные случаи задержки роста плода с ранней манифестацией.

Диссертант выявил различия в уровнях экспрессии исследуемых микроРНК (ассоциированных с окислительным стрессом) при ранней и поздней задержке роста плода. Показано достоверное разнонаправленное изменение экспрессии микроРНК в плаценте: при ранней задержке роста

плода – снижение экспрессии miR-221-3p и miR-451a, повышение экспрессии miR-125b-5p и miR-574-3p; при поздней – снижение уровня экспрессии miR-451a и повышение miR-574-3p. Установлено, что в плазме пуповинной крови при поздней задержке роста отмечается повышение уровня экспрессии miR-451a.

Автором подтверждена связь исследуемых микроРНК с показателями про- и антиоксидантной систем в плаценте и плазме пуповинной крови при задержке роста плода. Более того, установлены корреляционные связи изучаемых микроРНК с показателями состояния плода и новорожденного, что представляет несомненный научный и клинический интерес.

На основании данных о преобладании внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных в основной группе и выявленных корреляций экспрессии miR-125b-5p и miR-451a с данной патологией были разработаны модели логистической регрессии для оценки риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с ранней и поздней задержкой роста плода. Рекомендовано использование моделей логистической регрессии на основе определения уровня экспрессии miR-125b-5p – при ранней форме и уровней экспрессии miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p – при поздней форме задержки роста плода в плазме пуповинной крови.

В работе представлен алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм, который может быть рекомендован к использованию в практической деятельности акушеров-гинекологов.

Исследование Ганичкиной М.Б. проведено на высоком методологическом уровне с достаточным количеством наблюдений и применением современных методов статистики, что позволило получить достоверные результаты. Выводы исследования конкретны и объективны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения работы представлены на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2018» и VI Съезде

акушеров-гинекологов России (Москва, 2018), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019), 2<sup>nd</sup> World Congress on Gynecology and Obstetrics (Токио, 2019). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, что является достаточным для соискателя ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что работа Ганичкиной М.Б. является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 01.10.2018 №1168), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Профессор кафедры репродуктивной  
медицины и хирургии факультета  
дополнительного профессионального  
образования ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И.  
Евдокимова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01 –  
акушерство и гинекология)

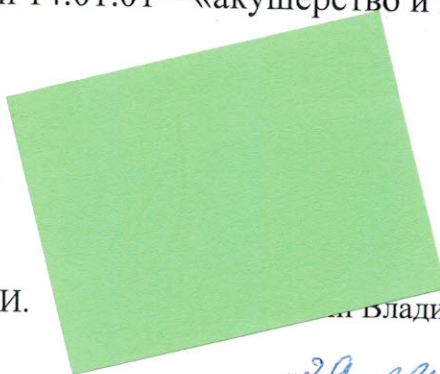
127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20. стр. 1

Телефон: 8-495-609-67-00,

e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора Кузьмина Владимира Николаевича

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
Доктор медицинских наук, профессор



Кузьмин Владимир Николаевич  
«29» декабря 2020 г.



Кузьмин Ю.А.  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ганичкиной Марии Борисовны «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»

Актуальность темы диссертационной работы Ганичкиной Марии Борисовны, посвященной задержке роста плода, не вызывает сомнений, так как данное осложнение беременности связано со значительным ростом заболеваемости и смертности новорожденных. Современные методы пренатальной диагностики не обеспечивают выявление всех случаев задержки роста плода, и нередко данный диагноз устанавливается постнатально. Поиск специфических диагностических маркеров позволит снизить затраты на лечение новорожденных с задержкой роста плода.

В исследование было включено 109 пациенток. В соответствии с критериями включения и невключения была отобрана 41 беременная с задержкой роста плода и 41 – без задержки внутриутробного роста. В основной группе у 20 пациенток наблюдалась задержка роста с ранней манифестацией (до 34 недель) и у 21 – поздняя форма (после 34 недель).

В результате анализа клинико-анамнестических данных были выделены факторы риска развития задержки роста плода, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях.

Доказана роль окислительного стресса в патогенезе осложнений беременности, чем обусловлен исследовательский интерес автора в отношении изучения показателей про- и антиоксидантной систем, а также выявления различий в их уровнях при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией. В автореферате подробно представлен анализ показателей окислительных повреждений и антиоксидантной защиты в плаценте, плазме пуповинной крови и плазме крови беременной. На основании различий в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем была разработана модель логистической регрессии, включающая показатели уровня малонового диальдегида, 4-гидроксиноненаля, глутатиона общего, окисленного, соотношения  $\text{Глут}_{\text{восст.}}/\text{Глут}_{\text{ок.}}$ , активности супероксиддисмутаза и каталазы в плазме крови беременной. Разработанная

модель с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет дифференцировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода, что имеет важное практическое значение. Пролонгирование беременности при ранней форме задержки роста плода ассоциировано с тяжелыми перинатальными осложнениями, в том числе с высоким риском антенатальной гибели плода. Применение модели, включающей показатели про- и антиоксидантной систем в плазме крови беременной, в клинической практике позволит определить форму задержки роста плода, избрать оптимальную тактику ведения беременности и определиться со сроками родоразрешения.

Автор изучил эпигенетическую регуляцию показателей про- и антиоксидантной систем, определив уровни экспрессии микроРНК, участвующих в регуляции окислительного стресса согласно данным литературы. Было установлено, что в плаценте отмечалось усиление экспрессии miR-125b-5p и miR-574-3p и снижение miR-221-3p и miR-451a при ранней, а также снижение экспрессии miR-451a и повышение miR-574-3p при поздней задержке роста плода. Кроме того, было выявлено увеличение экспрессии miR-451a в плазме пуповинной крови при поздней форме. Была показана связь исследуемых микроРНК с уровнем окислительного стресса, а также связь уровня экспрессии miR-125b-5p и miR-451a с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) у новорожденных с задержкой роста плода.

В автореферате диссертационной работы представлены модели логистической регрессии для оценки риска ВЖК у новорожденных с задержкой роста плода, включающие показатель уровня экспрессии miR-125b-5p – при ранней форме задержки роста и miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p – при поздней.

Предложенный алгоритм диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм позволит улучшить перинатальные исходы, чем, несомненно, определяется практическое значение диссертационной работы автора.

Достоверность результатов подтверждается репрезентативной выборкой и статистическим анализом полученных данных.


Результаты диссертационной работы отражены в 8 опубликованных научных работах, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Учитывая вышеизложенное, на основании представленных данных, можно заключить, что диссертация Ганичкиной Марии Борисовны «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и



антиоксидантной систем» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 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), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования врачей Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»  
доктор медицинских наук, доцент  
(специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология)

 Ивановна  
декабря 2020 г.

677000, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27

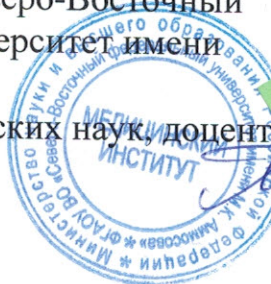
Телефон: +7 (4112) 49-67-65

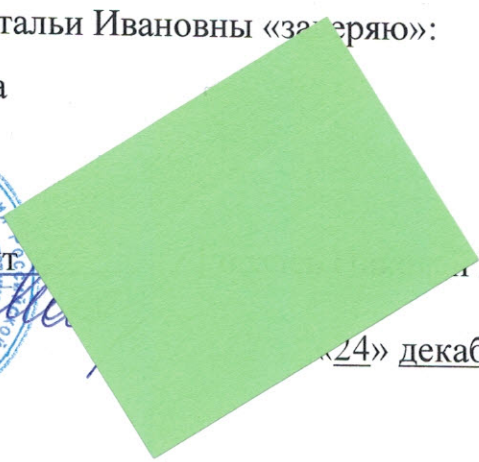
E-mail: mi@s-vfu.ru

Подпись д.м.н., доцента Дуглас Натальи Ивановны «заверяю»:

Директор Медицинского института  
ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный  
федеральный университет имени  
М.К. Аммосова»

кандидат медицинских наук, доцент



 Михайлович  
«24» декабря 2020 г.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ганичкиной Марии Борисовны «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»

На протяжении многих лет задержка роста плода остается актуальной проблемой акушерства, занимая одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Пренатальная диагностика данного осложнения беременности складывается из ультразвуковой фетометрии и оценки кровотоков в комплексе «мать-плацента-плод», однако до 75% случаев задержки роста плода остаются не выявленными вплоть до родов. Задержка роста плода связана с неблагоприятными перинатальными исходами и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте. Затраты на комплексное лечение детей, родившихся с задержкой роста плода, определяют важность изучаемой проблемы. Поэтому поиск маркеров задержки роста плода имеет важное медико-социальное значение.

Исследование было проведено на высоком методологическом уровне. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое было включено 109 пациенток. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование была отобрана 41 пациентка с задержкой роста плода и 41 беременная – без задержки роста плода. В основной группе у 20 беременных наблюдалась задержка роста с ранней манифестацией (до 34 недель) и у 21 – поздняя форма (после 34 недель).

Автором на основании клинико-anamnestических данных выделены факторы риска развития задержки роста плода, что согласуется с данными других исследований.

В настоящее время все большее значение уделяется роли окислительного стресса, лежащего в основе больших акушерских синдромов, в том числе задержки роста плода. Для оценки степени его выраженности автором было изучено функциональное состояние про- и антиоксидантной систем матери и плода при ранней и поздней задержке роста плода в плаценте, плазме пуповинной крови и плазме крови беременной. На основании выявленных различий в функциональном состоянии про- и антиоксидантной систем была разработана модель логистической регрессии, включающая показатели уровня малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксиноненаля (4-ГН), глутатиона общего, окисленного, соотношения  $\text{Глут}_{\text{восст.}}/\text{Глут}_{\text{ок.}}$ , а также активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме крови беременной. Данная модель позволяет дифференцировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода с высокой чувствительностью и специфичностью. Как известно, пролонгирование беременности при ранней задержке роста плода ассоциировано с неблагоприятными перинатальными исходами. Применение разработанной модели позволит клиницистам выявить своевременно не диагностированную задержку роста плода с ранней манифестацией после 34 недель беременности и определиться с оптимальной акушерской тактикой.

Установлено, что в плаценте наблюдается усиление экспрессии miR-125b-5p и miR-574-3p и снижение miR-221-3p и miR-451a при ранней задержке

роста плода, снижение экспрессии miR-451a и повышение miR-574-3p при поздней форме, а также увеличение экспрессии miR-451a в плазме пуповинной крови при поздней задержке роста плода. Автор доказал связь исследуемых микроРНК с уровнем окислительного стресса, а также связь изменения экспрессии miR-125b-5p и miR-451a с развитием внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода.

На основании полученных данных автор разработал модели логистической регрессии для оценки риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с задержкой роста плода. Предложено использование моделей логистической регрессии для оценки риска развития данной патологии: так при ранней задержке роста рекомендовано определять уровень экспрессии miR-125b-5p, а при поздней: miR-125b-5p, miR-451a, miR-30b-5p, miR-27a-3p.

Практическая значимость данной работы заключается в разработке алгоритма диагностики задержки роста плода с учетом ее патогенетических форм, применение которого в клинической практике позволит снизить неонатальные осложнения и улучшить перинатальные исходы.

Применение высокотехнологичных методов исследования, формирование репрезентативной выборки, продуманный дизайн исследования обеспечивают достоверность полученных результатов.

Результаты диссертационной работы отражены в 8 опубликованных научных работах, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК.

Таким образом, на основании данных, представленных в автореферате, можно заключить, что диссертация Ганичкиной Марии Борисовны «Диагностика задержки роста плода на основе оценки паттернов экспрессии регулирующих окислительный стресс микроРНК и маркеров про- и антиоксидантной систем» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 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), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология)

Синчихин Сергей Петрович

414000, г. Астрахань, ул. Баклановская, 10  
Телефон: 8(8512) 39-41-30; 8(8512) 39-41-31  
E-mail: agma@mail.ru

