

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мурашко Андрея Владимировича на диссертационную работу Хачатрян Зарине Варужановны на тему: «Клинико-анамнестические особенности и молекулярно-генетические критерии диагностики задержки роста плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Актуальность темы диссертации

Задержка роста плода является актуальной проблемой современного акушерства и характеризуется высокой частотой как антенатальных, так и постнатальных осложнений. Отсутствие эффективных методов лечения подчеркивает необходимость не только своевременного применения превентивных мер, но и разработки новых неинвазивных маркеров, которые могут способствовать улучшению прогнозирования и диагностики задержки роста плода и снижению частоты перинатальной заболеваемости и смертности.

С момента открытия внеклеточной фетальной ДНК в 1997 году были проведены многочисленные исследования, направленные на методологическое совершенствование ее оценки. Признанное исследователями плацентарное происхождение внеклеточной фетальной ДНК способствует росту интереса к изучению ее роли в диагностике различных акушерских синдромов, в том числе и задержки роста плода. Кроме того, большое значение в формировании данного осложнения беременности отводится влиянию эпигенетических модификаций на определенные звенья патогенеза. Изучение эпигенома является перспективным направлением не только для расширения представлений о формировании задержки роста плода, но и разработки новых неинвазивных маркеров. Помимо этого, эпигенетическая регуляция представляет большой

интерес для изучения в связи с ее потенциальной ролью в развитии отдаленных последствий у детей, рожденных маловесными к сроку гестации.

Немаловажное значение для практического акушерства представляет изучение двух форм задержки роста плода – ранней (манифестация до 32 недель беременности) и поздней (после 32 недель). Разнородность данных фенотипов представляет существенную проблему для клинической практики, в связи с чем большое значение приобретают исследования, направленные на верификацию двух форм задержки роста плода.

Исходя из вышеизложенного, работа Хачатрян З.В., целью которой явилась оптимизация диагностики задержки роста плода на основании исследования уровня внеклеточной фетальной ДНК и метилирования генов, является актуальной и представляет большой научный и практический интерес.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов статистического анализа данных, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

На первом этапе работы был проведен анализ клинико-анамнестических данных, особенностей течения и исхода беременности у 219 пациенток, разделенных на две группы: основную, которую составили 105 пациенток с задержкой роста плода, и группу сравнения – 114 женщин без данного осложнения беременности. В зависимости от срока манифестации основная группа была разделена на две подгруппы – с ранней (49 беременных) и поздней (56 пациенток) формой задержки роста плода. В результате проведенного исследования были выявлены факторы риска задержки роста плода.

Молекулярно-генетические исследования были проведены в несколько этапов. На первом этапе было проведено исследование уровня внеклеточной фетальной ДНК в плазме материнской крови, которое позволило выделить статистически значимые уровни между исследуемыми группами. Кроме того, данный маркер был изучен у дополнительной группы пациенток, беременность которых осложнилась преэклампсией и сочетанием задержки роста плода и преэклампсии. Гистологическое исследование плацент было осуществлено методом иммунофлуоресцентного анализа и гистохимического исследования.

На следующем этапе было проведено изучение метилирования профиля генов в плаценте с помощью анализа кривых плавления с высоким разрешением (MS-HRM) и получены статистически значимые различия в уровне метилирования генов *TLR2* и *ICR IGF2/H19*. Дальнейшие исследования были направлены на изучение уровня метилирования данных генов в плазме материнской крови путем MS-HRM и в пуповинной крови с помощью пиросеквенирования.

Для анализа полученных результатов были использованы современные методы статистического анализа, которые обеспечили их точность и достоверность.

Научные положения являются обоснованными и полностью отражают полученные результаты. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, представленным в диссертации.

Научная новизна исследования

На основании анализа клинико-anamnestических данных были выделены факторы риска, а также разработана модель прогнозирования задержки роста плода.

Исследование уровня внеклеточной фетальной ДНК в плазме материнской крови выявило ее статистически значимое снижение в группе ранней формы задержки роста плода. Морфометрический и

иммунофлуоресцентный анализ плацент показали ее гипоплазию с изменением архитектоники и превалированием стромального компонента. Данные изменения могут служить одним из механизмов изменения уровня внеклеточной фетальной ДНК при данном фенотипе задержки роста плода. Были определены диагностически значимые уровни внеклеточной фетальной ДНК для верификации ранней и поздней форм задержки роста плода. Кроме того, выявлена корреляция между уровнем данного маркера и антропометрическими показателями новорожденных, что имеет большое значение для оценки рисков перинатальных осложнений.

Изучение уровня метилирования генов выявило снижение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области *IGF2/H19* в плаценте, плазме материнской и пуповинной крови при задержке роста плода, что является доказательством их роли в ее формировании, а также определяет возможность их применения в качестве неинвазивных прогностических маркеров.

Практическая значимость исследования

Диссертационная работа Хачатрян З.В. имеет существенную практическую значимость для акушерства. Помимо клинико-анамнестических факторов риска, были получены молекулярно-генетические маркеры задержки роста плода, которые позволили разработать практические рекомендации и алгоритм диагностики задержки роста плода. Их внедрение в практическую деятельность может способствовать снижению акушерских осложнений и улучшению перинатальных исходов.

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечает требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям. Основные результаты проведенного исследования используются в работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава

России, включены в лекции и практические занятия для ординаторов и аспирантов ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Хачатрян З.В. изложена в традиционном стиле на 149 страницах машинописного текста. Материал диссертации структурирован, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 28 рисунками. Список литературы, который был использован при написании работы, содержит 291 источник, из них 45 – на русском и 246 – на иностранных языках.

Во «Введении» диссертантом обоснована актуальность изучаемой темы, определены цели и задачи исследования, соответствующие уровню кандидатской диссертации. Научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту, изложены грамотно и отражают суть работы.

Глава «Обзор литературы» включает подробную информацию об эпидемиологии, терминологии, существующих классификациях, этиологии и патогенезе задержки роста плода. Подробно описаны существующие в настоящее время перспективы прогнозирования и диагностики данного осложнения беременности.

Глава «Материалы и методы» включает изложение дизайна, критериев включения и исключения, методов исследования и статистического анализа полученных результатов. Автором приведено подробное описание общеклинических и специальных методов исследования.

В главах 3 и 4 представлены результаты собственных исследований. Описаны данные о клинико-anamnestической характеристике, течении и исходах беременности пациенток в исследуемых группах, а также о сравнительном анализе перинатальных исходов. Описаны результаты

исследования уровня внеклеточной фетальной ДНК при ранней и поздней формах задержки роста плода, а также при сочетании задержки роста плода и преэклампсии. Изложено описание результатов специальных методов гистологического исследования плацент. Приведены результаты исследования уровня метилирования генов в плаценте, плазме материнской и пуповинной крови.

Глава «Обсуждение полученных результатов» представлена в виде подробного анализа роли полученных неинвазивных маркеров в прогнозировании и диагностике задержки роста плода. Кроме того, автор связывает полученные результаты не только друг с другом, но и использует их для расширения понимания некоторых патогенетических звеньев формирования задержки роста плода, что приводит к целостному восприятию диссертационной работы.

В заключении логично изложены выводы проведенной работы, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Полученные результаты позволили автору разработать практические рекомендации, в том числе алгоритм диагностики задержки роста плода.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

По содержанию и оформлению замечаний к рассматриваемой диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Хачатрян Зарине Варужановны «Клинико-анамнестические особенности и молекулярно-генетические критерии диагностики задержки роста плода» представляет собой законченную

полноценную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизацию диагностики задержки роста плода, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Хачатрян Зарине Варужановна 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 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор

Мурашко Андрей Владимирович

«15» 02 2021 год

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2
Телефон: +7 (499) 248-01-81
E-mail: rektorat@sechenov.ru

