

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цахиловой Светланы Григорьевны 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 занимает одну из лидирующих позиций в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Отсутствие в настоящее время эффективных методов терапии вызывает у исследователей интерес в первую очередь к поиску новых способов прогнозирования и ранней диагностики данного осложнения беременности. Непрерывное совершенствование протоколов ведения беременных с задержкой роста плода, не приводит к снижению ее частоты согласно отечественным и эпидемиологическим данным.

Как известно, существенную роль в клинической практике имеет срок манифестации задержки роста плода. Ранняя форма, которая развивается до 32 недель беременности, требует решения сложных задач по выбору тактики ведения, а также характеризуется наиболее неблагоприятными перинатальными исходами. Основная проблема, с которой сталкиваются клиницисты при поздней форме задержки роста плода, заключается в ее своевременной диагностике. Из этого следует, что верификация различных фенотипов задержки роста плода имеет неоспоримо важное значение для акушерства и перинатологии.

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в области разработки новых неинвазивных предикторов является изучение внеклеточной фетальной ДНК. Общепринятая в научном сообществе теория о плацентарном происхождении данного маркера вызывает интерес в оценке

его значимости в отношении прогнозирования и диагностики различных осложнений беременности, в том числе и задержки роста плода.

Исследования последних лет свидетельствуют о ведущей роли генетических и эпигенетических факторов в патогенезе задержки роста плода. Изучение механизмов эпигенетической регуляции в формировании ранней и поздней форм задержки роста плода позволит не только лучше понять некоторые звенья патогенеза, но и выделить новые диагностические маркеры данного осложнения беременности.

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

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

Целью данного исследования явилась оптимизация диагностики задержки роста плода на основании исследования уровня внеклеточной фетальной ДНК и метилирования генов. В соответствие с поставленной целью обоснованы и четко сформулированы задачи исследования, а также проведена методологическая подготовка исследования.

В ходе работы на первом этапе было проведено ретроспективное исследование, которое заключалось в анализе анамнестических факторов, особенностей течения беременности, родоразрешения и перинатального периода у 219 пациенток, разделенных на две группы – основную, которую составили 105 беременных с задержкой роста плода, и группу сравнения – 114 пациенток, включенных в исследование по методу подбора пар, и не имевших данного осложнения беременности.

Следующий этап работы – исследование «случай-контроль», которое заключалось в проведении специальных методов исследования. Было проведено определение концентрации внеклеточной фетальной ДНК в плазме материнской крови с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, изучение уровня метилирования генов в плаценте и плазме материнской крови с помощью анализа кривых плавления с высоким разрешением, гистологическое исследование плацент с применением TUNEL-метода и иммунофлуоресцентного анализа, а также пиросеквенирование для определения уровня метилирования генов в пуповинной крови. Анализ результатов исследования был проведен с применением современных методов статистического анализа, что обеспечило их точность и достоверность.

Таким образом, положения, сформулированные в диссертационной работе Хачатрян З.В. являются обоснованными и полностью отражающими полученные результаты, что обусловлено высоким методологическим уровнем проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

Научная новизна исследования

Анализ клинико-анамнестических данных позволил уточнить наиболее значимые факторы риска, и на их основании разработать модель прогноза задержки роста плода.

Было выявлено снижение уровня внеклеточной фетальной ДНК при ранней форме задержки роста плода в материнской плазме, а гистологическое исследование показало уменьшение функционального слоя плаценты, которое может служить одним из механизмов снижения концентрации данного маркера. Определены диагностически значимые уровни внеклеточной фетальной ДНК, которые позволяют верифицировать раннюю и позднюю формы задержки роста плода. Исследование сочетания задержки роста плода с преэклампсией показало повышение

концентрации внеклеточной фетальной ДНК, что коррелирует со степенью выраженности апоптоза в плаценте и свидетельствует о различном генезе формирования данных осложнений беременности. Кроме того, была показана прямая корреляционная связь между концентрацией внеклеточной фетальной ДНК и антропометрическими показателями новорожденных, что может иметь важное значения для прогноза перинатальных исходов.

Изучение эпигенетических модификаций профиля генов показало снижение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области *IGF2/H19* в нескольких биологических средах – плаценте, плазме материнской и пуповинной крови при задержке роста плода, что доказывает их роль в патогенезе ее формирования, и определяет возможность их применения в качестве неинвазивных прогностических маркеров.

Практическая значимость исследования

Диссертационная работа Хачатрян З.В. имеет неоспоримое значение для решения актуальных проблем акушерства и перинатологии. Результаты представленной работы могут применяться в клинической практике для выбора тактики ведения беременных.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетических исследований автором предложен алгоритм диагностики задержки роста плода. Внедрение в клиническую практику данного алгоритма позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

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.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Хачатрян З.В. выполнена в классическом стиле и включает 5 глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 28 рисунками.

В разделе «Введение» раскрыта актуальность выбранной темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, которые отражают суть работы. Научные положения и новизна исследования изложены в убедительной форме. Методология, структура и апробация работы также подробно описаны.

В главе «Обзор литературы» автором приведены современные представления об определении, этиологических и патогенетических аспектах задержки роста плода. Особое внимание уделено перспективам прогнозирования и диагностики данного осложнения беременности.

В главе «Материалы и методы исследования» основательно представлен дизайн исследования, приведены критерии включения и исключения. Описаны общеклинические, функциональные и специальные методы исследования. Методы статистического анализа, которые были использованы в работе, описаны исчерпывающе.

Главы 3 и 4 посвящены описанию результатов собственных исследований. Представлена сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп с подробным изложением данных соматического, гинекологического и акушерского анамнеза, а также течением и исходом беременности. Показаны результаты исследования внеклеточной фетальной ДНК при задержке роста плода и сочетании задержки роста плода и преэклампсии. Описаны гистологические особенности плацент при проведении иммунофлуоресцентного и гистохимического исследования. Изложены результаты исследования метилирования генов, регулирующих иммунные и метаболические процессы.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертантом проведен развернутый и обстоятельный анализ полученных данных. Автор анализирует этиологию и патогенетические аспекты формирования задержки роста плода, сопоставляет эти данные с результатами исследования уровня внеклеточной фетальной ДНК и метилирования генов. В этой главе также проведена сравнительная оценка собственных результатов с данными отечественных и зарубежных ученых. Материал структурирован и связывает полученные результаты друг с другом, что способствует цельному восприятию работы.

Статистическая достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как работа выполнена на большом репрезентативном материале. Результаты исследования логично обобщены и обоснованы, выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

В работе использован 291 источник, в том числе опубликованных в течение последних пяти лет, из них 45 – на русском и 246 – на иностранных языках.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК.

Автореферат отражает основное содержание работы.

Принципиальных 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 медико-социальное значение.

Работа отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №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 стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  Цахилова Светлана Григорьевна

« 15 » 02 2021 год

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: msmu@msmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цахиловой С.Г. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  Васюк Юрий Александрович

« ___ » _____ 2021 год