

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор – проректор  
по научной работе ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов»

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Костин Андрей Александрович



2021 год

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы 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 выполненной работы

Диссертационная работа Хачатрян Зарине Варужановны посвящена изучению патогенетических особенностей развития ранней и поздней форм задержки роста плода и разработке методов диагностики данного осложнения беременности на основании определения концентрации внеклеточной фетальной ДНК и уровня метилирования генов.

В настоящее время задержка роста плода остается одной из наиболее важных проблем акушерства и занимает ведущие позиции в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Отсутствие эффективных методов лечения данного осложнения беременности диктуют необходимость

не только углубленного изучения этиопатогенетических механизмов с целью разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, но также совершенствования методов диагностики. Несмотря на внедрение в клиническую практику протоколов ведения беременных, которые основаны на применении инструментальных и функциональных методов исследования, задержка роста плода не имеет тенденции к снижению согласно последним эпидемиологическим данным.

Открытие внеклеточной фетальной ДНК стало важным событием в клинической генетике и расширило возможности неинвазивной пренатальной диагностики. Концепция о плацентарном происхождении внеклеточной фетальной ДНК общепринята в мировом научном сообществе, в связи с чем большое значение приобретает оценка прогностической и диагностической ценности данного маркера в отношении акушерских осложнений. С другой стороны, в настоящее время внимание исследователей медико-биологических областей обращено на изучение процессов эпигенетической регуляции при задержке роста плода. Метилирование генов, как одно из наиболее изученных эпигенетических модификаций, может отражать не только патогенетические процессы формирования данного осложнения беременности, но и стать основой для разработки новых чувствительных неинвазивных предикторов.

Исходя из этого, актуальность темы диссертационной работы представляется несомненной, а изучение внеклеточной фетальной ДНК и метилирования генов представляет научный и практический интерес.

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

В ходе выполнения данной работы автором был выполнен подробный анализ клинико-anamnestических данных, течения беременностей и родоразрешения, а также неонатального периода у 219 пациенток, которые

вошли в исследование согласно критериям включения и исключения. Данные анализа позволили разработать прогностическую модель развития задержки роста плода и подтвердили значимость анамнестических факторов в выделении групп риска по данному осложнению беременности.

Диссертационная работа Хачатрян З.В. выполнена на высоком методологическом уровне. Специальные методы исследования включали: полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени для изучения концентрации внеклеточной фетальной ДНК, анализ кривых плавления с высоким разрешением (MS-HRM) для определения уровня метилирования генов в плаценте и плазме материнской крови, гистохимическое исследование с применением метода терминального дезоксиуридинового мечения концов (TUNEL) и иммунофлуоресцентный анализ для исследования плацент, пироквенирование для определения уровня метилирования импринтинг контролирующей области *IGF2/H19* в пуповинной крови.

Впервые представлены убедительные данные о снижении уровня внеклеточной фетальной ДНК при ранней форме задержки роста плода, которые обусловлены уменьшением морфометрических показателей и изменением архитектоники плаценты с превалированием в ней стромального компонента. Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией внеклеточной фетальной ДНК и антропометрическими показателями новорожденных. Определены диагностически значимые концентрации внеклеточной фетальной ДНК, которые могут быть использованы для верификации разных фенотипов данного осложнения беременности.

Выявлено снижение уровня метилирования гена *TLR2* и импринтинг контролирующей области *IGF2/H19* в плаценте и плазме материнской крови при задержке роста плода.

В работе установлена корреляция аберрантного метилирования импринтинг контролирующей области генов *IGF2/H19* в пуповинной крови новорожденных с формированием задержки роста плода.

### **Научно-практическая ценность полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Хачатрян Зарине Варужановны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

На основании совокупности клинических и анамнестических данных, были уточнены критерии, которые позволяют отнести женщин в группу риска по развитию задержки роста плода, а также разработана модель прогноза развития данного осложнения беременности с высокой чувствительностью и специфичностью.

С целью улучшения методов прогнозирования и диагностики задержки роста плода предлагается определение концентрации внеклеточной фетальной ДНК и уровня метилирования генов *TLR2* и импринтинг контролирующей области *IGF2/H19* в плазме материнской крови.

Внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики задержки роста плода позволяет снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы. Таким образом, полученные результаты имеют большое значение для практического здравоохранения и могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне с использованием современных методов исследования, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность данных исследования подтверждается репрезентативной выборкой (в исследование

были включены 219 пациенток, из них 105 – с задержкой роста плода, и 114 – с неосложненным задержкой роста плода течением беременности), а также методами статического анализа. Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет статистической обработки данных параметрическими и непараметрическими методами. Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05. Для оценки потенциальной прогностической значимости исследуемых параметров была разработана модель логистической регрессии. Для оценки диагностической ценности полученных моделей проводилось определение площади под ROC-кривой, а также расчет чувствительности и специфичности в точке порогового значения.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании полученных результатов, четко сформулированы и обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации, соответствуют поставленным задачам и подтверждают положения, выносимые на защиту.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 28 рисунками. Библиографический указатель включает 291 работу цитируемых авторов, из них 45 – на русском и 246 – на иностранных языках. Результаты диссертационной работы достаточно иллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично

вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и соответствует теме диссертационного исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

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

Основные положения работы представлены на X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Геленджик, 2017), XIX, XX, XXI Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2018, 2019, 2020), XXVI Европейском конгрессе перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018), XXIV Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2019), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019).

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (22 июня 2020 года, протокол № 22).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные результаты проведенного исследования Хачатрян Зарине Варужановны используются в работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы и результаты диссертации используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов, аспирантов, а также врачей

различных регионов России, работающих в системе специализированной акушерско-гинекологической помощи.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в систему здравоохранения, что позволит усовершенствовать диагностику задержки роста плода, а также улучшить перинатальные исходы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

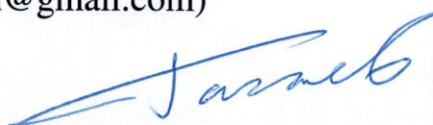
**Диссертационная работа Хачатрян Зарине Варужановны** на тему: «Клинико-anamnestические особенности и молекулярно-генетические критерии диагностики задержки роста плода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизации диагностики задержки роста плода на основании определения концентрации внеклеточной фетальной ДНК и уровня метилирования генов.

Диссертационная работа Хачатрян Зарине Варужановны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), 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 Хачатрян Зарине Варужановны на тему «Клинико-anamnestические 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», обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; протокол № 11 от «12» февраля 2021 года.

Отзыв подготовил доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (117198, г. Москва, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; тел.8(499)137-48-81; e-mail: gasanovich@gmail.com)



Гагаев Челеби Гасанович

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6; тел.8(499)137-48-81; e-mail: radzinsky@mail.ru)



Радзинский Виктор Евсеевич

12.02.21

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РУДН  
доктор физико-математических наук,  
профессор



Савчин Владимир Михайлович

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Тел.: +7 (495) 434-70-27; e-mail: rudn@rudn.ru.