

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ Уваровой Елены Витальевны на диссертацию Аперян Аревик Валерьевны на тему: «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Олигоменорея является полиэтиологичным заболеванием, а в первые 2 года от менархе чаще рассматривается как физиологическое состояние вследствие отсутствия четкой взаимосвязи с какой-либо определенной соматической или гинекологической патологией. Гормональное исследование в этом возрастном периоде не является информативным, особенно, на ранних этапах заболевания.

В связи с этим, актуальным является поиск молекулярно-биологических маркеров, позволяющих диагностировать заболевание на ранних этапах его развития.

Представляет определенный интерес изучение взаимосвязи наиболее значимых генетических и эндокринных факторов в генезе олигоменореи при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и синдроме поликистозных яичников.

В настоящее время большое внимание уделяется новым типам генетических нарушений - динамическим мутациям – экспансии (увеличению) числа копий внутригенных тринуклеотидных повторов. Эти молекулярно-биологические маркеры можно использовать для прогнозирования заболевания задолго до его развития. Современные исследования выявили возможность участия гена FMR1 (Fragile X Mental Retardation-1), расположенного в фрагильном (ломком) локусе Xq27.8 длинного плеча X-хромосомы, в патологии фолликулогенеза. Таким образом, изучение патогенеза функциональной недостаточности яичников, дебютирующей в пубертате в виде олигоменореи, является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале – в исследование были включены 80 девочек-подростков с первичной и вторичной олигоменореей (N91.3, N91.4 по МКБ-10) или

девочек-подростков с регулярным менструальным циклом, без соматической патологии. Диссертационное исследование включало 4 этапа и носило проспективно-ретроспективный характер.

На I этапе проведено проспективное наблюдательное исследование, заключающееся в клиническом отборе пациенток на основании клинико-лабораторного обследования с углубленной оценкой биологических маркеров овариального резерва, в том числе аллельного полиморфизма гена FMR1. Особое внимание было уделено анализу генеалогического анамнеза для выявления семейных случаев ПНЯ, врожденного и приобретенного слабоумия и других когнитивных и неврологических расстройств.

На II этапе проведено ретроспективное наблюдательное исследование после рандомизации пациенток с олиго-аменореей на 3 группы с учетом отклонения от нормального числа CGG-повторов лишь в одном из аллелей фрагментального сайта гена FMR1, что характерно для гетерозиготного («гет») полиморфизма. Одну группу составили пациентки с низким по сравнению с нормативным числом CGG повторов (гет-норма/низкий), другую – с высоким по сравнению с нормативным (гет-норма/высокий). Именно высокая длина повтора CGG вызывает гиперметилирование промотора гена FMR1 и, как следствие, сниженную экспрессию белка гена - FMR1P, обеспечивающего транспорт РНК в цитоплазме к ядру и регулирующего экспрессию генов пролиферации, в том числе нейронов и половых клеток. Полученные результаты сравнивались с девочками-подростками аналогичного возраста, у которых число CGG повторов в обоих аллелях 5 нетранслируемой области гена FMR1 соответствовало нормальному - 26-34 (норма-норма) [Gleicher N., Weghofer A., Varad D.H., 2010 г.]. В дополнение к оценке числа CGG повторов, проведен анализ сывороточного содержания FMR1P. В каждой группе были учтены общие для научного исследования критерии включения и исключения.

На III этапе проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай-контроль, заключающийся в межгрупповом сравнительном анализе с оценкой взаимосвязи числа CGG повторов в обоих аллелях гена FMR1, уровня FMR1P, маркеров овариального резерва и показателей гормональной регуляции менструального цикла.

Разработанный алгоритм обследования девочек-подростков с олигоаменореей научно обоснован, позволяет верифицировать наличие гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена фрагментальной X-хромосомы, что позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентки и прогноз репродуктивной функции.

Основные положения научной работы аргументированы и достоверно отражают суть выполненного исследования, не вызывая возражений. Выводы,

сформулированные в диссертации, обоснованы и конкретны, вытекают из полученных автором результатов, раскрывают цель исследования и поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы и подтверждены результатами исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность результатов и положений выполненного исследования определена репрезентативным и достаточным объемом совокупной выборки ($n=100$), четко разработанным дизайном исследования, критериями включения и не включения в исследование, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных результатов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Новизна данного исследования состоит в том, что автором были расширены представления о патогенезе олигоменореи у подростков как заболевания с молекулярно-генетическим механизмом развития.

Впервые у подростков с олигоменореей оценена встречаемость гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена FMR1, установлена взаимосвязь аллельного полиморфизма в указанной области с продукцией белка FMR1P и показателями овариального резерва, выявлена ассоциация молекулярно-генетических нарушений с гетерозиготными субгенотипами CGG повторов в фрагильной области гена X-хромосомы и с аутоиммунной патологией, определена взаимосвязь биологических маркеров овариального резерва с уровнем продукции белка FMR1, дана характеристика клинико-лабораторных особенностей течения овариальной дисфункции в зависимости от выделенных гетерозиготных субгенотипов гена FMR1.

Выводы сформулированы в соответствии с задачами исследования, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы. Практические рекомендации научно обоснованы, конкретны, соотносятся с целью и задачами исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Аперян А.В. имеет важное как теоретическое, так и практическое значение, так как изученная и описанная в работе взаимосвязь аллельного полиморфизма в области тринуклеотидных CGG повторов гена FMR1, продукции белка FMR1, маркеров овариального резерва и аутоиммунного реагирования расширяет представления о патогенезе

олигоменореи у подростков, как о заболевании с молекулярно-генетическим механизмом развития (по данным автора в 38,75% случаях).

На основании результатов исследования автором доказана необходимость тестирования числа CGG повторов гена FMR1 в фрагильной области X-хромосомы у подростков, имеющих отклонения от возрастных нормативов в сывороточном содержании маркеров овариального резерва и/или сопутствующую аутоиммунную патологию для ранней диагностики заболевания;

Разработанный алгоритм обследования девочек-подростков с олигоменореей позволяет верифицировать наличие гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы, что позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентки и прогноз репродуктивной функции.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации тактики ведения девочек-подростков с олигоменореей путем улучшения дифференциальной диагностики данного заболевания, что позволит своевременно определить прогноз репродуктивной функции и применить патогенетическую терапию. Теоретические положения и выводы диссертации могут быть использованы в подготовке студентов в ВУЗах, на кафедрах институтов и факультетов профессионального образования врачей, в дальнейших научно-практических и поисковых исследованиях в университетских клиниках, научно-исследовательских медицинских центрах Российской Федерации и стран содружества.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, в соответствии с требованиями ВАК РФ имеет традиционную структуру: оглавление, введение с обоснованием целей и задач исследования, методология и методы исследования, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 132 источника цитируемой литературы, в том числе 42 отечественных и 90 – иностранных. Представленный библиографический список освещает вопросы

по теме диссертационной работы за последние годы. Иллюстрационный материал представлен 22 таблицами и 12 рисунками.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы цель и задачи научного исследования. Представлены использованные в работе методология и методы исследования, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость выполненного диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиту, четко аргументированы.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение дифференциальной диагностики олигоменореи у подростков на основании исследования молекулярно-генетических маркеров для своевременного и обоснованного выявления, как прогностических факторов овариальной недостаточности. Цель поставлена корректно, для ее достижения автором сформулировано пять задач, успешно решенных в ходе выполнения работы.

Обзор литературы – **первая глава** - максимально полно раскрывает современные представления о роли молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков, взаимосвязь мутации и премутации гена FMR1 с овариальной недостаточностью, взаимосвязь отдельных субгенотипов FMR1 с аутоиммунной, онкологической патологией, синдромом поликистозных яичников и когнитивными нарушениями.

Как и полагается, обзор литературы написан в контраверсионном стиле. Представленный в работе список литературных источников современен. Актуальность публикаций за последние 5 лет составляет 82%.

Во второй главе представлена клиническая характеристика пациенток, включающая возрастную и антропометрическую характеристику, структуру заболеваемости, факторы predisпозиции формирования дисфункции яичников, функциональное состояние овариальной, адреналовой и тиреоидной систем, а также анализ стадий полового развития, меноциклограмм и выраженности клинических проявлений гиперандрогении.

В третьей главе оценена встречаемость гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена FMR1, установлена взаимосвязь аллельного полиморфизма с продукцией белка FMR1 и показателями овариального резерва. Выявлена ассоциация гетерозиготных субгенотипов числа CGG повторов в фрагильной области гена X-хромосомы и аутоиммунной патологией. Определена взаимосвязь биологических маркеров овариального резерва с уровнем продукции белка FMR1. Дана характеристика клинико-лабораторных особенностей течения овариальной дисфункции в зависимости от выделенных гетерозиготных субгенотипов гена FMR1, разработан индивидуализированный алгоритм обследования с обоснованием вида терапии подростков с олигоменореей.

В четвертой главе подробно изложены ключевые пункты диссертационной работы и их обсуждение. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и вытекают из полученных автором результатов, полностью раскрывая поставленные задачи исследования, и имеют научно-практическое значение.

Основные научные результаты диссертации Аперян А.В. опубликованы в 10 научных статьях, из их числа 7 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Получено 2 Патента на изобретение.

Автореферат диссертации составлен наглядно с акцентом на полученные результаты исследования и в полном объеме отражает материалы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Аперян Аревик Валерьевны изложена логично и последовательно, иллюстрирована таблицами и рисунками, материал передан в научном стиле, доступным для понимания языком. Основные результаты исследования полностью представлены в опубликованных статьях и тезисах.

Замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Аперян Аревик Валерьевны на тему: «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология, является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи, касающейся усовершенствования дифференциальной диагностики олигоменореи у подростков на основании исследования молекулярно-генетических маркеров как прогностических факторов овариальной недостаточности, имеющей существенное значение для медицинской науки в целом и акушерства и гинекологии в частности.

По актуальности темы, методическому уровню и объему проведенных исследований, полноте изложения, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности положений и выводов, диссертационная работа Аперян Аревик Валерьевны соответствует

требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 842 в редакции от 01.10.2018, от 20.03.2021, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор, член – корреспондент РАН,
Заслуженный деятель науки РФ,
заведующий 2 гинекологическим отделением
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

«26» 08 2022г.

 Уварова Елена Витальевна



Почтовый адрес: 117997 Москва, улица академика Опарина, д.4
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Телефон: +7(495)531-44-44.
Электронная почта: info@oparina4.ru