

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Аперян Аревик Валерьевны на тему «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.- акушерство и гинекология

Актуальность темы

Олигоменорея- патологический и/или условно физиологический сигнал о самых различных состояниях репродуктивной системы в возрасте от менархе до менопаузы. За определением «олигоменорея» в клинике для врача стоит право выбора и закон необходимости обозначить равновесное значение симптома и/или синдрома. Особенную актуальность такой подход имеет в эндокринологии и смежных медицинских дисциплинах. Системный взгляд на патологические процессы в организме при любом заболевании в наши дни принят как аксиома, а диагностика ориентирована, как правило, на постоянно пополняющуюся панель различных маркеров. В тоже время понятно, какую ценность имеют комплексные интегральные показатели, имеющие достоверную взаимосвязь с клинико- лабораторными проявлениями заболевания у каждого пациента, позволяющие реализовать принцип современной медицины- стратегию персонализированной тактики ведения. В таком случае накопленный опыт автора инициирует в представленной работе актуальную необходимость перейти от просветительства «читает--знает- врачует» к концептуально защищенным практикам на основе молекулярно-генетических показателей, перейти от доминирующей власти типологических свойств человека к комплексной оценке предиктивных механизмов событийной реакции каждого организма, особенно на старте репродуктивного развития в пубертатном периоде.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 133 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с последовательным изложением материала и методов проведенного исследования, трех глав, представляющих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 132 публикации, из них- 42 отечественных авторов и 90- зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы с учетом полиэтиологического характера заболевания, взаимосвязанного с эндокринными синдромами и непосредственно с клиническими проявлениями недостаточности яичников. Обозначена необходимость разработки информативных маркеров типирования заболевания на основе молекулярно-генетических исследований, ориентированных на раннюю диагностику недостаточности яичников в подростковом возрасте и прогнозирование нарушений репродуктивного здоровья в долгосрочной перспективе. При этом обоснована возможность использовать дифференциально-диагностическое и прогностическое значение динамических мутаций в гене (FMR1), сопряженных с функцией репродуктивной системы на уровне фолликулогенеза и обеспечения сохранности овариального резерва. Обозначена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи исследования, На основании полученных результатов отмечены тенденции, определяющие частоту и формы проявления олигоменореи в пубертате. Доказана роль и особенности

сопряженности молекулярно-генетических механизмов развития заболевания с показателями овариального резерва и аутоиммунного статуса. Определено значение аллельного полиморфизма в области тринуклеотидных CGG повторов гена FMR1 и продукции белка FMR1 в стратегии ведения и прогнозирования нарушений репродуктивной функции у подростков с олигоменореей. Обоснован индивидуализированный алгоритм обследования с учетом изменения маркеров овариального резерва и при наличии аутоиммунной патологии. Дана полноценная характеристика ассоциации между увеличением размера области CGG-повторов гена FMR1 и развитием ПНЯ. Представлена возможность своевременно и объективно оградить подростков от тривиальной оценки овариального резерва и обосновать исходно истинную причину развития олигоменореи, имея в виду патогенетически оправданные и своевременные подходы к эффективному восстановлению фертильности в дальнейшем — в репродуктивном возрасте.

Глава 1. Проведен анализ публикаций российских и зарубежных исследователей, отражающих современные подходы к оценке наследственности и индивидуальной изменчивости физиологических процессов, формирующих фолликулогенез, этиологических факторов, классификации и, соответственно, методов лечения гипофункции яичников. Рассматривается теоретическое и прикладное значение поиска корреляций между генами и генами кандидатами, оказывающими влияние на состояние репродуктивной функции. Особое внимание уделяется динамическим мутациям в генах, ответственных за овариальный резерв, в том числе, относительно изменения числа CGG повторов в гене FMR1, сопряженных с нарушениями процесса роста и созревания фолликула. Обсуждаются спорные вопросы в приложении к предлагаемой градации числа триплетных CGG-повторов в гене FMR1, гетерозиготному и гомозиготному генотипу, дифференцированно по субгенотипам, соответствующим клинко-гормональным, аутоиммунным показателям и заболеваниям, маркерам овариального резерва, онкологическим заболеваниям, когнитивным и неврологическим расстройствам. Дана полноценная характеристика ассоциации между увеличением размера области CGG-повторов гена FMR1 и развитием ПНЯ.

Клинический материал репрезентативный. Исключительно корректно обозначены критерии для формирования общей когорты обследованных и групповые критерии для проведения сравнительного анализа. Грамотно решен вопрос о необходимости в данной генетической работе соблюдать принцип этнического единообразия. Исходно соблюдается стандарт специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее и аменорее [Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 года N 1075н]. В дополнительные методы обследования включены определение содержания сывороточных антиовариальных антител, антител к ТРО, Антимюллера гормона, ингибина-В, имеющие предметное целевое значение. Нельзя не подчеркнуть научную трудоемкость работы, поскольку поставленные задачи отражают сформулированную автором актуальную и востребованную во всех отношениях научную гипотезу- оценка роли и типирование молекулярно- генетических механизмов в приложении к патогенезу олигоменореи в пубертате. Соответственно, доказательное решение автор грамотно и оригинально разработала на генетических маркерах овариальной функции, используя индикацию аллельных вариантов и частоты встречаемости гетерозиготных субгенотипов в области тринуклеотидных CGG повторов гена FMR1 и оценку продукции белка FMR1.

Статистические методы обработки полученных результатов современные, информативные,

адаптированные к выделенным когортам обследованных, методам исследования и поставленным задачам. Полученные статистические данные интересны, поучительны, и использованы с позиции доказательной медицины..

Методически грамотно построен дизайн исследования, соответствующий последовательному формированию и выбору контингента и методов исследования. Первичное проспективное наблюдательное исследование позволило автору соблюдать в работе нозологическую характеристику обследованных по МКБ-10. Впервые у подростков с олигоменореей в дальнейшем ретроспективном наблюдательном исследовании целенаправленно проведена рандомизация по субгенотипам и обозначена структура гетерозиготных субгенотипов в области тринуклеотидных CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы (FMR1). Впервые межгрупповой анализ в формате взаимосвязи изучаемых показателей и характеристики течения овариальной дисфункции в условиях выделенных гетерозиготных субгенотипов гена FMR1 рассмотрен как основа для классификации полученных данных, разработки индивидуализированного алгоритма обследования и обоснования стратегии терапии у подростков с олигоменореей.

Результаты собственных исследований (Глава 2,3)

Основное направление работы основано на использовании генетических показателей, но автор справедливо уделила особое внимание диагностической целесообразности эпигенетических факторов. Детально использован большой спектр данных, относящихся к характеристике обследованных по демографическим, этническим, социальным, клинико-анамнестическим и клинико- лабораторным показателям, гинекологическим, эндокринным, аутоиммунным и соматическим заболеваниям, функциональным особенностям репродуктивной системы. Определяющее значение для данной работы имеет сбор и анализ генеалогического анамнеза для выявления случаев ПНЯ, когнитивных и неврологических расстройств у родственников 1, 2 и 3 степеней родства. В итоге грамотно проведенная многофакторная характеристика обследованных делает честь автору, как инициатору методики формирования диагностически значимой клинической когорты подростков с олигоменореей в приложении к оценке шансов возможного развития овариальной дисфункции. Следует признать, что факторы риска это базисная основа, сигнал, принцип, дающий бесценное право обосновать представление о механизмах, принимающих участие в развитии и долгосрочной перспективе заболевания и, соответственно, обозначить разработку целевых дифференцированных подходов к раннему распознаванию и профилактике в каждом конкретном клиническом наблюдении. Необходимо подчеркнуть, что впервые у подростков с олигоменореей автор выделила доминирующие эпигенетические факторы для каждого из субгенотипов гена FMR1, которые могут привести к ПНЯ, когнитивным расстройствам, аутоиммунным заболеваниям, системным хроническим воспалениям, болезням эндокринных органов, неврологическим расстройствам а, также, к манифестации генетически запрограммированных состояний, например, верифицировать СПКЯ.

Репродуктивная система, тем более в период морфо-функционального становления подвержена, практически, любым повреждающим факторам и, надо отдать должное автору, правомерность выборки эпигенетических факторов подтвердили статистические исследования. Однако, в любом случае генетика- первооснова. Поэтому особый научный и клинический интерес представляют данные автора, впервые полученные при проведении у подростков генетических исследований, а, именно, дифференцированное изучение

встречаемости гетерозиготных субгенотипов в области CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы (FMR1), отвечающей непосредственно за овариальный резерв. На фоне активно растущего и развивающегося организма абсолютное оценочное значение традиционных биомаркеров овариального резерва относительно нормативных показателей, в определенной степени, теряется. Но ведь именно в пубертатном периоде этот уровень контроля репродуктивной функции формирует истоки репродуктивной состоятельности в жизни женщины. Впервые методически продуманный ретроспективный анализ автор оригинально реализовала в структурировании когорты больных с олигоменореей в зависимости от субгенотипов в области CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы (FMR1) (субгенотипы гет-норма/низкий, гет-норма высокий и нормальный) и доказала для каждого из них характерные сопряженности с изучаемыми показателями, формирующими статус субгенотипов в качестве интегральных значимых носителей прогнозируемого риска и раннего распознавания заболевания. Полученные результаты впечатляют и меняют исторически сложившийся менталитет о единообразии симптома олигоменореи у подростков.

Параллельное исследование сывороточного содержания FMR1P не просто дополнение, а грамотное продуманное и впервые представленное для пубертатного возраста исследование патофизиологического механизма контроля над пролиферацией половых клеток. На основании полученных результатов впервые автор акцентировал ответ на актуальный теоритический и практический вопрос - почему у больных с недостаточностью яичников и измененным числом CGG-повторов наблюдается блокада роста, развития и созревания фолликулов при овариальной дисфункции, соотнесенной с определенными субгенотипами в области CGG повторов гена фрагильной X-хромосомы (FMR1). Более того, автор впервые творчески подошла к продолжающейся дискуссии о процессах, формирующих скорость и механизмы истощения овариального резерва в зависимости от разных генотипов FMR1. Автором выделены гетерозиготные генотипы FMR1, сопряженные с показателями АМГ и Ингибина В, что позволило маркировать патологические изменения гормончувствительной и/или гормонзависимой фаз фолликулогенеза, гормональный статус и признаки трансформации структуры яичников. В итоге субгенотипические характеристики для подростков с олигоменореей получили дифференцированную клинико-лабораторную «окраску» по всем изучаемым в представленной работе параметрам и статистически достоверно синхронизированы с аутоиммунными, эндокринными, соматическими заболеваниями, ПНЯ, СПКЯ, и взаимосвязаны с патофизиологическими механизмами, контролирующими реальный овариальный резерв и функциональную активность яичников. Исходя из совокупной характеристики полученных результатов и в зависимости от вектора изменения и числа CGG повторов относительно нормального диапазона в гене FMR1 автором впервые разработан алгоритм ведения подростков с олигоменореей, с учетом возможного аутоиммунного компонента и с заданным эффектом максимального сбережения фолликулярного резерва.

В обсуждении результатов автор приводит сравнительную характеристику данных, полученных в процессе проведения собственных исследований и в доступных литературных источниках. Даны подробные комментарии ко всем полученным результатам в патофизиологическом формате, в приложении к теоретическому и практическому значению. В случае несовпадающих результатов по некоторым фрагментам работы с заявленными в доступных источниках автор представила детальные разъяснения на профессиональном доказательном уровне в чрезвычайно деликатной форме, в качестве дополнительной информации и с обоснованной рекомендацией учитывать в решении спорных вопросов

касательно олигоменореи у подростков полиэтилогичность заболевания. взаимосвязь с определенным субгенотипом гена FMR1 и избирательно применять диагностические маркеры и тактику ведения.. Следует подчеркнуть, что поставленные и решенные теоретические вопросы оригинально реализованы автором в практических рекомендациях.

В целом результаты проведенной автором работы представляют приоритетную направленность развития науки, ассоциированной с медицинскими проблемами и позволяющей патофизиологически целесообразно интегрировать множественные системные признаки заболевания на молекулярно- биологическом уровне. Не исключено, что в ближайшем будущем аналогичная методология будет использована в структуре МКБ как нозологически утверждающая дополнительная информация и/или дифференцированная генетическая характеристика будет использована непосредственно в формате нозологической единицы.

Диссертация написана литературным языком. Информативно иллюстрирована. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, логически вытекают из полученных результатов.

Личный вклад соискателя в исследование.

Автор участвовала в выполнении всех основных и подготовительных этапах исследовательской работы, лично проводила анализ полученных результатов обследования, медицинской документации, выполняла статистическую обработку полученных данных. Автор лично участвовала в разработке индивидуализированного алгоритма обследования и тактики ведения подростков с олигоменореей.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, обусловлена корректным формированием пула репрезентативных выборок, обеспечена детальным сравнительным анализом полученных данных, применением современных молекулярно- биологических методов обследования, разработкой подходов к диагностике и лечению, адекватной статистической обработкой полученных результатов, определяется оригинальным методическим уровнем проведенного исследования.

Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК.

По существу представленной работы замечаний нет. Общая оценка- положительная.

В плане дискуссионного обсуждения представляется интересным получить ответы на следующие вопросы:

1. Вы оригинально структурировали когорту больных с олигоменореей по различным субгенотипам гена FMR1. Какие доказательства связи среди гетерогенных носительниц получены Вами относительно аутоимунной патологии? и с какими непосредственно субгенотипами гена FMR1?
2. Какую терапию по Вашему мнению предпочтительнее назначать подросткам с олигоменореей и гетерозиготным носительством аномального числа CGG-повторов в гене FMR1?

Заключение

Диссертационная работа Аперян Аревик Валерьевны на тему «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований решена важная для акушерства и гинекологии задача- оптимизировать дифференциальную диагностику олигоменореи у подростков, используя молекулярно-генетические маркеры с целью прогнозирования риска дисфункции яичников и разработки патогенетически обоснованной персонализированной тактики ведения, позволяющей предотвратить потерю репродуктивного здоровья.

Представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4.-акушерство и гинекология.

Зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии
СПбГУ, медицинского факультета
доктор медицинских наук, профессор

Ниаури Д.А.Ниаури

ПОДПИСЬ РУКИ

УДОСТОВЕР

Заместитель начальника
Управления кадров

Хомутская Л. П.



07.06.2022