

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**

**члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора,  
профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии  
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского  
федерального государственного автономного учреждения высшего  
образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Игнатко Ирины Владимировны  
(специальность 3.1.4 – акушерство и гинекология) на диссертацию  
Забановой Екатерины Андреевны на тему: «Особенности ведения  
беременных с задержкой роста плода с учётом механизмов  
эпигенетической регуляции», представленную к защите на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет  
99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» МЗ  
России по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология**

**Актуальность исследования**

Задержка роста плода (ЗРП), являясь одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, остается актуальной проблемой современного акушерства во всем мире. Многочисленные исследования, посвященные постнатальному наблюдению детей, рожденных с задержкой роста, свидетельствуют о том, что данное осложнение беременности ассоциировано с отставанием в физическом и нервно-психическом развитии детей, высоким риском внезапной младенческой смертности. Глобальный вопрос, беспокоящий акушеров-гинекологов – оптимальный срок родоразрешения женщин с ЗРП. Существующий на сегодняшний день метод оценки маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии у женщин с ЗРП позволяет выявить имеющиеся нарушения, и в зависимости от полученных результатов решить вопрос о необходимости досрочного родоразрешения. Однако при ведении беременных с ЗРП необходимо не только оценивать сложившуюся на

текущий момент ситуацию, но и прогнозировать вероятность прогрессирования нарушений кровотока и ухудшения внутриутробного состояния плода, чтобы снизить риск перинатальных потерь и заболеваемости неонатального периода.

Диссертационное исследование Забановой Екатерины Андреевны посвящено прогнозированию развития расстройств фетоплацентарного кровотока и предикции ЗРП в 20 недель беременности на основании определения плацента-специфичных микроРНК в крови беременных. Данное направление научной деятельности является высоко актуальным и имеет важную научно-практическую значимость.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Забановой Екатерины Андреевны, определяется четко сформулированными целью и задачами исследования, грамотно разработанным дизайном исследования, достаточным объемом выборки, корректным определением критериев включения и исключения из исследования.

Для определения экспрессии микроРНК использован высокотехнологичный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проведена с использованием современных статистических программ, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы исследования сформулированы в соответствии с целью и задачами исследования, логичны и соответствуют полученным результатам. Предлагаемые автором практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, и должны быть внедрены в практическую деятельность, прежде всего, акушерских стационаров третьей группы.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые был изучен профиль экспрессии плацента-специфичных микроРНК у беременных женщин с ЗРП в сроках 30 недель – 31 неделя 6 дней. Показано, что экспрессия микроРНК-125b-5p в крови беременных коррелирует с ЗРП и тяжестью нарушений фето-плацентарного кровотока, а также с плацентарным белком PAPP-A по результатам биохимического скрининга в 12 недель.

Впервые определены эпигенетические маркеры неблагоприятных исходов для новорожденных с ЗРП, в частности, установлено, что уровень экспрессии микроРНК-125b-5p в крови беременных в сроках гестации 30 недель – 31 неделя 6 дней коррелирует с вероятностью смерти новорожденного в неонатальном периоде. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты научно обосновывают необходимость определения данного маркера у беременных женщин с ЗРП в указанные сроки. Это позволит врачу акушеру-гинекологу своевременно и персонафицировано выбрать соответствующую тактику ведения беременности и родов. На основании установленных различий в экспрессии плацента-специфичных микроРНК в крови беременных разработана многофакторная модель расчета риска прогрессирования нарушений кровотока у женщин с ЗРП, представлен способ расчета риска развития ранней ЗРП в конце первой половины беременности.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Научно-практическая значимость диссертационного исследования Забановой Екатерины Андреевны обусловлена совершенствованием тактики ведения беременных с ЗРП, в частности, разработкой персонафицированного алгоритма ведения пациенток с ЗРП. Предложенный индивидуальный алгоритм основан на определении экспрессии микроРНК-125b-5p в крови беременных с помощью ПЦР в режиме реального времени, с последующим расчётом индивидуального риска развития критических расстройств фето-плацентарного кровотока. Доказано, что расчет индивидуального риска

развития критических расстройств фето-плацентарного кровотока позволяет разделить беременных с ЗРП на группы высокого и низкого риска.

Большое практическое значение имеют разработанные автором алгоритмы диагностических исследований у беременных с ЗРП в зависимости от степени риска развития гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод. Установленные пороговые величины эпигенетических маркеров могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов и определения акушерской тактики у беременных с ЗРП. Особую ценность для практикующих акушеров-гинекологов женских консультаций, перинатальных центров и гинекологических стационаров представляет возможность прогнозирования развития ранней ЗРП, которая основана на определении экспрессии микроРНК-103а-3р, микроРНК-26а-5р и микроРНК-125b-5р в крови беременных в 18–21 неделю, что позволит врачу акушеру-гинекологу своевременно провести лечебно-профилактические мероприятия.

#### **Содержание работы**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии, изложена в традиционном стиле на 124 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, главы, посвящённой клинической характеристике включённых в исследование пациенток, трёх глав с описанием и одной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает в себя 167 источников, в том числе 126 зарубежных и 41 отечественных авторов.

Актуальность диссертационного исследования достаточно убедительно обоснована во введении. Автором четко сформулированы цели и задачи исследования. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Обзор литературы (глава 1) представляет собой анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных проблеме задержки роста плода, а также имеющимся данным о профиле микроРНК и его изменении в

зависимости от наличия беременности, её срока и сформировавшихся осложнений. Пристальное внимание уделяется роли эпигенетической регуляции в механизмах развития задержки роста плода. Детальный анализ литературных данных подчёркивает глубокое владение материалом и свидетельствует о достаточном уровне эрудиции соискателя.

В главе 2 представлены непосредственно результаты исследования, приведены клиничко-анамнестические характеристики беременных, включенных в исследование, результаты анализа течения беременности пациенток. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ЗРП. За исключением анализируемого осложнения, сравниваемые группы по своей характеристике были однородными и сопоставимыми, за исключением показателей биохимического скрининга в 12 недель и нарушений маточно-плацентарного кровотока при втором ультразвуковом скрининговом исследовании.

В главе 3 представлены данные ультразвуковой фетометрии и доплерометрии пациенток с ЗРП и исходы беременности у этой группы пациенток в зависимости от степени нарушений фетоплацентарного кровотока. Сравнительный анализ профиля плацента-специфичных микроРНК в крови беременных в сроке 30 недель – 31 неделя 6 дней выявил ряд отличий экспрессии микроРНК, характерных для пациенток с ранней ЗРП. Ретроспективный анализ позволил установить предикторы смерти в неонатальном периоде для новорождённых, перенесших ЗРП: это критические расстройства фетоплацентарного кровотока, сниженный показатель PAPP-A по данным генетического скрининга первого триместра матери менее 0,258 МоМ и низкая экспрессия микроРНК-125b-5p в сроке 30 недель – 31 неделя 6 дней.

В главе 4 представлен тщательный и глубокий анализ экспрессии плацента-специфичных микроРНК в крови беременных с ЗРП без нарушений фетоплацентарного кровотока, с отсутствием критических расстройств фетоплацентарного кровотока (изолированное повышение пульсационного индекса в артерии пуповины более 95-го перцентиля при сохранном

диастолическом компоненте) и с критическими расстройствами фетоплацентарного кровотока. Полученные результаты легли в основу прогностической модели риска появления критических расстройств фетоплацентарного кровотока. Применение данной модели на практике обеспечивает своевременную стратификацию групп риска развития критических расстройств плодово-плацентарного кровотока среди беременных с ЗРП. Определение степени риска является инструментом, позволяющим предвидеть критические нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод до их развития, а оптимизация тактики ведения беременности способствует предотвращению фатальных осложнений со стороны плода.

В главе 5 диссертационная работа продолжила своё закономерное развитие. Во втором этапе исследования автором была проведена оценка профиля плацента-специфичных микроРНК в крови уже в когортном исследовании пациенток в сроке 18-21 неделя. У исходно сопоставимых по клинико-anamnestической характеристике беременных был проведён сравнительный анализ экспрессии 16-ти микроРНК в зависимости от того, развилось ли впоследствии у этих женщин изучаемое осложнение (ранняя ЗРП) или нет. Установленное различие в экспрессии трёх микроРНК и математическая обработка полученных результатов позволили разработать прогностическую модель риска формирования ЗРП на основании результатов определения экспрессии наиболее информативного сочетания плацента-специфичных микроРНК-125b-5p, микроРНК-26a-5p и микроРНК-103a-3p в периферической венозной крови беременных в 18-21 неделю. Обсуждение полученных автором результатов, представленное в главе 6, демонстрирует высокий уровень выполнения научной работы, поскольку многие данные соотносятся и подтверждают проводившиеся ранее исследования, но при этом значительная часть работы представляет собой качественно новый материал, который дополняет имеющиеся знания о патогенезе ЗРП и ведении беременных с данным осложнением.

Выводы отражают суть диссертации, достаточно полно суммируют результаты исследования и включают в себя 5 тезисов. Завершают работу

практические рекомендации и список литературы, которые чётко согласуются с предыдущими разделами.

Материалы диссертации представлены на многочисленных ежегодных научно-практических конференциях, всероссийских и международных конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 14 публикаций, три из которых – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, также получен патент на изобретение и зарегистрирована база данных. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы к диссертанту:

1. В каком наиболее раннем сроке, по Вашему мнению, будет информативно определение плацента-специфичных микроРНК в крови беременных с целью определения риска ЗРП?
2. Проводилось ли сравнение профиля плацента-специфичных микроРНК в крови беременных в сроке 20 недель и в 30 недель, отличается ли спектр?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Забановой Екатерины Андреевны на тему: «Особенности ведения беременных с задержкой роста плода с учётом механизмов эпигенетической регуляции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Кузнецовой Натальи Борисовны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую ~~новое~~ решение актуальной научной задачи – улучшение перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода и риском развития данного осложнения путём определения экспрессии плацента-специфичных микроРНК в крови беременных.

