

**“УТВЕРЖДАЮ”**

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО “Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени

А.И. Евдокимова” Минздрава России,

Н.И. Крихели

“ 03 ” 2020г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Аветисовой Кристины Григорьевны на тему «Внеклеточная ДНК у беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

#### **Актуальность работы**

Плацентарная недостаточность и ассоциированные с ней осложнения, такие как преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка плаценты обусловлены патологией формирования плаценты. Данные осложнения являются основными причинами перинатальной заболеваемости и смертности [Айламазян Э. К., 2014; Samantha E. P., 2014, Сухих Г. Т., Стрижаков А. Н. и др., 2017; Серов В. Н. и др. 2018]. Преэклампсия и плацентарная недостаточность в любом проявлении могут приводить к серьёзным изменениям как в организме матери, вплоть до полиорганной недостаточности, так и плода, приводя к гипоксии.

В последние годы, с целью диагностики хронических полиорганных нарушений, стали использовать в качестве дополнительных признаков повреждения тканей исследование протеом, ДНК и других нуклеотидов. ВкДНК может являться маркером тяжести осложнений, связанных с преэклампсией и плацентарной недостаточностью (Логутова Л.С. и др. 2012,

Баев О. Р. и др. 2018). Поэтому, в качестве одного из триггеров плацентарно-ассоциированных состояний выбрано исследование изменений концентрации вкДНК и активности одного из компонентов системы элиминации вкДНК из кровотока - фермента ДНКазы 1 в плазме крови беременных и не беременных. В этом случае определяют не конкретный мутантный ген, а общую концентрацию вкДНК в материнской крови. В акушерской практике роль вкДНК и ее характеристик в диагностике полиорганных системных заболеваний, до настоящего времени мало изучены.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа проведена на большом количестве клинического материала, 207 беременных с преэклампсией и плацентарной недостаточностью с использованием современных методов ультразвуковой диагностики и молекулярно - биологических факторов. Для статистической обработки данных применяли прикладной пакет программ SPSS 15.0. Использовали описательную статистику и корреляционный анализ по методу Спирмена. Для поиска достоверных различий между выборками использовали критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Кроме того, данные подвергали частотному анализу путем построения кросс-таблиц. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Выводы, сформулированные автором, соответствуют поставленным в ходе исследования задачам и содержанию научных положений, имеют большое научное и практическое значение.

Результаты проведенной автором работы применяются в рамках обучения в ординатуре, при непрерывном медицинском образовании, на курсах повышения квалификации, внедрены в практику работы ЦПС и Р г. Москвы. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на международных и отечественных конференциях.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Большая значимость и достоверность результатов работы, а также выводов и практических рекомендаций подтверждается глубоким и подробным анализом результатов исследований 207 беременных с преэклампсией и плацентарной недостаточностью. В соответствии с поставленными в ходе исследования задачами выделено несколько групп для оценки результатов.

Во-первых, полученные нами результаты показывают, что высокий уровень активности системы элиминации вкДНК затрудняет и искажает результаты анализа концентрации вкДНК при беременности, особенно при патологии. Обнаружено что при преэклампсии существенно изменяется как вкДНК так и ее характеристики. Они коррелируют с клиническими признаками болезни.

Вторым направлением работы явилась изучение трех показателей: концентрации вкДНК, активности ДНКазы I и отношения вкДНК/ДНКазы I. Выявлено, что уровень гибели клеток в организме беременной можно определять с помощью этих маркеров. Если при мониторинге на определенной неделе беременности имеет место усиление активности ДНКазы I на фоне относительно высоких показателей концентрации вкДНК, то это свидетельствует о значительном усилении процессов гибели клеток, в том числе и клеток плаценты. Высокие показатели концентрации вкДНК при повышенной активности ДНКазы I указывают на недостаточно эффективный клиренс вкДНК из организма. Данные ультразвукового исследования фиксируют ЗРП гораздо позднее, поскольку требуется некоторое время изменения антропометрических данных плода, тестируемых ультразвуком.

Третье направление работы заключалось в изучении в крови количества копий (повторов) мтДНК в составе вк ДНК, которые свидетельствовали о тяжелом течении преэклампсии и прогрессировании плацентарной недостаточности.

В заключении диссертант Аветисова Кристина Григорьевна последовательно обосновывает возможности применения каждого диагностического метода в формировании клинического диагноза и пролонгирования беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Данная диссертационная работа отличается научной новизной, полученные результаты имеют очевидное значение для практической работы женских консультаций, перинатальных центров.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Основные положения диссертационной работы отражены в 6 работах, из них 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, а также 1 – в англоязычном журнале, входящих в Scopus.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в диссертацию составляет более 70%. Автор непосредственно участвовала в проведении анализа литературы, составления анкет и электронных баз данных, анализе медицинской документации всех пациенток. Автором лично проведен отбор, ультразвуковое и клиническое обследование беременных, проводила анализ полученных результатов с применением статистических методов исследования. Автор принимала непосредственное участие в подготовке публикаций и докладов по выполненной работе.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы,



списка сокращений. Библиографический указатель включает в себя 165 источников литературы, в том числе 12 отечественных и 153 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 20 рисунками.

Выполненное диссертационное исследование основано на большом клиническом и диагностическом материале, который был подвергнут глубокому и всестороннему анализу для получения достоверных результатов. Положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость работы не вызывают сомнения, представлены детально и обоснованы автором. Выводы работы отличаются высокой информативностью, отвечают цели и поставленным задачам. Практические рекомендации подробны, позволяют оптимизировать диагностический процесс по конкретно указанным параметрам.

В ходе изучения работы принципиальные замечания отсутствуют, все возникшие вопросы обсуждены с диссертантом.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание диссертационного исследования полностью отражено в автореферате, включает все требуемые разделы, в том числе актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Аветисовой Кристины Григорьевны на тему «Внеклеточная ДНК у беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение важной научной задачи – повышение качества диагностики тяжелых форм преэклампсии и плацентарной

недостаточности во время беременности с помощью определения параметров внеклеточной ДНК По актуальности работы и уровню проведенного исследования, его научной новизне и практической значимости, по большому объему результатов и их достоверности диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сама Аветисова Кристина Григорьевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Отзыв на диссертацию Аветисовой Кристины Григорьевны на тему «Внеклеточная ДНК у беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности» обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Протокол № 7 от 04.03 2020 г.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
лечебного факультета

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

д.м.н., профессор

*Подпись д.м.н., профессора Манулина И.Б. заверяю*

Манухин И.Б.

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

д.м.н., профессор

*Васюк Юрий Александрович*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
Тел.: 8 (495) 609-67-00 e-mail: [msmu@msmu.ru](mailto:msmu@msmu.ru)