

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Баркова Ильи Юрьевича:  
«Совершенствование системы пренатального скрининга анеуплоидий плода на основе анализа внеклеточной ДНК крови матери», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - генетика

### **Актуальность темы**

Пренатальный скрининг беременных с целью выявления женщин высокого риска наличия у плода хромосомных аномалий является одним из важнейших компонентов профилактики рождения детей с хромосомной патологией. В настоящее время массовый пренатальный скрининг основан на результатах трехкратного ультразвукового исследования плода на разных сроках беременности и оценках уровня сывороточных маркеров в крови матери. Результаты биохимического скрининга I триметра основанного на оценке уровня 2 биохимических маркеров (плазменного протеина А и ХГЧ), не всегда адекватно отражают риски хромосомной патологии плода. По результатам проводимого в настоящее время скрининга наблюдается большой процент ложноположительных результатов (около 80-90%), что определяет необоснованность многих рекомендаций для осуществления подтверждающей инвазивной диагностики. При этом примерно каждый пятый ребенок с хромосомной патологией рождается у женщин, отнесенных по результатам скрининга к группе низкого риска.

Эти данные определяют потребность поиска более совершенной системы оценки и формирования групп риска беременных по наличию хромосомной патологии у плода.

В настоящее время наиболее перспективным и значительно более надежным методом пренатального скрининга беременных является неинвазивный метод пренатального скрининга анеуплоидий, основанный на прямом анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери. Однако опыт отечественного здравоохранения пока не велик, безусловно требуется

научный анализ результатов этого метода в условиях отечественного здравоохранения. Тема диссертации безусловно актуальна, решение проблемы использования неинвазивного метода анализа внеклеточной ДНК имеет большую научную и практическую значимость.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Работа выполнена на большом клиническом материале (1918 образцов плазмы крови беременных) на высоком научно-методическом уровне, с использованием современных методов исследования и верификации полученных результатов.

Результаты диссертационной работы хорошо и наглядно проиллюстрированы рисунками и таблицами. Выводы и практические рекомендации аргументированы, достоверны, вытекают из анализа фактического материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на 8 российских и 3 международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 8 статей в журналах из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации. Получен патент РФ на способ диагностики. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Автором впервые в России проведен анализ ДНК-скрининга на контрольной выборке с известными результатами пренатальной инвазивной диагностики. Определены факторы, которые влияют на результаты ДНК-скрининга анеуплоидий. Разработаны методики позволяющие различать мозаицизм плодового и материнского происхождения и тем самым минимизировать количество ложноположительных результатов ДНК-скрининга. Разработаны и апробированы подходы, позволяющие оценивать долю плодовой ДНК вне зависимости от пола плода. Доказана возможность

применения ДНК-скрининга с полногеномным анализом для выявления не только анеуплоидий (по хромосомам 21, 18 и 13), но и клинически значимых редких и частичных анеуплоидий. Также в работе установлено, что ДНК-скрининг можно применять при многоплодной беременности. Автором получен патент на способ лечения «Способ определения источника анеуплоидных клеток по крови беременной женщины», зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации (№ 2674700).

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные результаты проведенного исследования позволяют: повысить эффективность пренатального скрининга беременных, направленного на выявление анеуплоидий у плода; минимизировать количество ложноположительных результатов ДНК-скрининга; значительно сократить число проводимых диагностических инвазивных процедур; уточнить индивидуальную тактику ведения беременности.

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

Разработанные подходы неинвазивного анализа внеклеточной ДНК можно применять для совершенствования системы пренатального скрининга хромосомной патологии плода в Российской Федерации. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, кафедр медицинской и лабораторной генетики, пренатальной диагностики.

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению, качеству исследований и выводам нет. В качестве осуждения хотелось бы услышать мнение автора о возможностях увеличения количества плодной ДНК при небольших концентрациях в крови матери.

### **Заключение.**

Диссертация И.Ю. Баркова «Совершенствование системы пренатального скрининга анеуплоидий плода на основе анализа внеклеточной ДНК крови матери» является законченной научно-

квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Н.А. Каретниковой, доктора биологических наук, профессора РАН Д.Ю. Трофимова, содержащей новое решение актуальной задачи совершенствования системы пренатального скрининга анеуплоидий плода, имеющей существенное значение для современной медицинской генетики. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Баркова Ильи Юрьевича соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований, профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



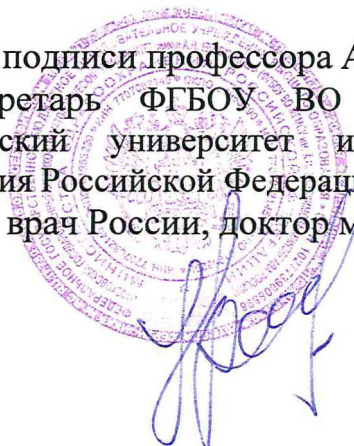
14 февраля 2019г.  
Петрин Александр Николаевич

127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1  
Тел. 8 (495) 609-67-00

Подлинность подписи профессора А.Н. Петрина «заверяю».

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович