

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев



_____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» о научно-практической значимости диссертационной работы Баркова Ильи Юрьевича «Совершенствование системы пренатального скрининга анеуплоидий плода на основе анализа внеклеточной ДНК крови матери», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - генетика

Актуальность темы исследования

Как известно, численные аномалии хромосом являются основной причиной ранних репродуктивных потерь и занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной смертности и детской инвалидности. Несмотря на широкое внедрение различных методов диагностики, выраженного снижения встречаемости хромосомных заболеваний среди новорожденных не наблюдается. Также следует отметить увеличение частоты поздних беременностей, сопровождающихся повышенным риском хромосомной патологии у плода. Пренатальный скрининг беременных, направленный на выявление женщин, относящихся к группе высокого риска, является одним из важнейших компонентов профилактики рождения детей с хромосомными нарушениями. На сегодняшний день в России пренатальное обследование базируется на результатах ультразвукового и биохимического исследований, однако данный скрининг основан на косвенных маркерах и имеет недостаточно высокие чувствительность и специфичность. По его результатам в

группу риска часто попадают женщины, вынашивающие здоровый плод, которым впоследствии проводят ненужные инвазивные диагностические процедуры, которых при более точной диагностике можно было бы избежать. Помимо этого, есть ситуации, когда необходимо минимизировать инвазивные вмешательства, например, при наличии у женщин отягощенного акушерского анамнеза и угрозы потери беременности.

В настоящее время совершенствование системы пренатального скрининга беременных с целью профилактики хромосомной патологии у плода идет по пути развития подходов, позволяющих с более высокой точностью выявлять беременных с риском хромосомных нарушений. Наиболее перспективным в данном направлении является неинвазивный метод пренатального скрининга анеуплоидий, основанный не на косвенных маркерах хромосомной патологии у плода, а на прямом анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери.

В связи с вышеизложенным, а также Указом Президента РФ от 28.11.2018 №680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации», диссертационное исследование Баркова Ильи Юрьевича, направленное на оценку возможности использования анализа внеклеточной ДНК крови матери для совершенствования системы пренатального скрининга анеуплоидий плода, несомненно, является актуальным и представляет значительный интерес для практического здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые в России проведена лабораторная валидация ДНК-скрининга на контрольной выборке с известными результатами пренатальной инвазивной диагностики и определены факторы, влияющие на его результаты. В рамках представленной работы разработаны методические подходы, позволяющие различать мозаицизм у матери и плода, что минимизирует количество ложноположительных результатов. Установлено, что ДНК-скрининг можно применять при многоплодной беременности. Предложенный метод позволяет оценивать долю ДНК плода независимо от пола. Показана возможность применения ДНК-скрининга с использованием полногеномного

высокопроизводительного секвенирования для выявления клинически значимых редких полных и частичных анеуплоидий.

Автором получен патент «Способ определения источника анеуплоидных клеток по крови беременной женщины», зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации (№ 2674700).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на большом клиническом материале (1918 образцов плазмы крови беременных с внеклеточной ДНК плода) с использованием современных методов исследования и верификации полученных результатов, адекватных поставленным задачам. Результаты диссертационной работы проиллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие материала. Следует отметить детальное описание методов, результатов и отдельных клинических случаев.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, базируются на полученных данных и полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования доложены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 7 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен патент РФ на способ диагностики.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Предложенные автором подходы к анализу внеклеточной ДНК крови матери позволяют повысить эффективность скрининга беременных, направленного на выявление хромосомной патологии у плода, минимизировать количество ложноположительных результатов ДНК-скрининга и снизить количество проводимых инвазивных процедур. Настоящее диссертационное исследование представляет интерес не только для практики, но и для фундаментальной науки, т.к. разработаны методы, позволяющие определять долю ДНК плода независимо от

его пола и различать мозаицизм матери и плода.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрять разработанные подходы неинвазивного анализа внеклеточной ДНК крови матери для совершенствования системы пренатального скрининга хромосомной патологии плода в Российской Федерации.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в научной работе и образовательном процессе кафедр, преподающих акушерство, гинекологию, медицинскую и лабораторную генетику.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Желательно было бы в выводе №1 не просто отметить, что ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери обладает значительно более высокими чувствительностью и специфичностью по сравнению с применяемыми в настоящее время стандартными комбинированными скринингами первого и второго триместров беременности, но и привести соответствующие цифры. И в связи с рекомендацией проведения ДНК-скрининга всем беременным, включая женщин с низким риском по результатам комбинированного скрининга, возникает вопрос о стоимости подобного исследования в настоящее время, и каким способом можно ее снизить.

Заключение

Диссертационная работа Баркова Ильи Юрьевича «Совершенствование системы пренатального скрининга анеуплоидий плода на основе анализа внеклеточной ДНК крови матери», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - генетика, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной медицинской генетики.

В исследовании Баркова Ильи Юрьевича успешно решена актуальная задача, заключающаяся в улучшении качества пренатального скрининга беременных женщин, проводимого с целью выявления хромосомной патологии у плода.

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 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Настоящий отзыв на диссертационную работу Баркова Ильи Юрьевича «Совершенствование системы пренатального скрининга анеуплоидий плода на основе анализа внеклеточной ДНК крови матери», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07, подготовлен заведующей кафедрой биологии и общей генетики, доктором биологических наук, профессором Азовой Мадной Мухамедовной, обсужден и утвержден на заседании кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 0300-05-04/6 от 13 февраля 2019 г.

Заведующая кафедрой биологии и общей генетики
Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
доктор биологических наук (14.03.03),
профессор

М.М. Азова

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru