

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Седляра Н.Г.
«Оценка риска невынашивания беременности на основе молекулярно-
генетического анализа», представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.01.07 –
«молекулярная генетика»**

**Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по
которым она представлена к защите со ссылкой на область
исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного
ВАК**

Диссертационная работа Седляра Н.Г. посвящена молекулярно-генетическим исследованиям полиморфных вариантов генов-кандидатов, связанным с риском самопроизвольных аборт, для разработки количественной оценки риска невынашивания беременности и выполнена по ДНК, выделенной из клеток крови и буккального эпителия. Поставленные задачи соответствуют цели и отражают структуру выполненного исследования. Диссертационная работа Седляра Н.Г. по своему содержанию, поставленной цели, выносимым на защиту положениям, комплексу лабораторных исследований и сделанным выводам соответствует паспорту специальности 03.01.07 – молекулярная генетика, биологические науки; область исследований №18 «Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных и мультифакториальных заболеваний человека и животных. Генотерапия».

Актуальность темы диссертации

Установление генетических причин нарушений репродуктивной функции является одной из ключевых задач современной медицинской генетики и медико-генетического консультирования. Актуальность исследования обусловлена широким распространением и трудностями диагностики причин невынашивания беременности, а также генетической гетерогенностью отдельных популяций. В настоящее время рассматривается ряд генов-кандидатов, которые могут внести вклад в невынашивание беременности. Однако для оценки риска необходимо учитывать не только конкретные полиморфные варианты, но и взаимодействие между ними. Именно комплексный подход в данной области и характеризует эту работу. В этой связи, актуальность диссертационного исследования, направленного на поиск значимых полиморфных вариантов и разработку технологии

количественной оценки риска невынашивания беременности в каждой конкретной семье, не вызывает сомнений.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Поставленные в исследовании задачи имеют фундаментальное и прикладное значение. Фундаментальное значение заключается в исследовании генетических причин, связанных с повышенным риском невынашивания беременности. Прикладное значение заключается в разработке методики генетического обследования, которая позволяла бы максимально полно выявлять генетические варианты, коррелирующие с риском невынашивания беременности. В рамках представленного диссертационного исследования впервые определены частоты полиморфизмов генов в белорусской популяции. Впервые проведена оценка роли как отдельных вариантов полиморфизма генов систем гемостаза, ангиогенеза, метаболизма фолатов и регуляции артериального давления в невынашивании беременности, так и их взаимодействий. Впервые соискателем на основании комплексного анализа разработана технология количественной оценки риска невынашивания беременности.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертации, выносимые на защиту, и заключительные выводы, сформулированные автором в диссертационной работе, объективны, подтверждены полученными экспериментальными данными. Проведенная работа представлена последовательными этапами, каждый из которых является логическим продолжением предыдущего, что в комплексе составляет цельное доказательное исследование с научно-обоснованными результатами. В каждом экспериментальном блоке исследовано достаточное количество образцов для проведения полноценного статистического анализа и формирования выводов на его основании. Для оценки достоверности результатов исследований применялись адекватные статистические методы. Полученные в настоящем исследовании результаты являются достоверными, а выводы и рекомендации – обоснованными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость результатов диссертации определяется установлением частоты полиморфизмов генов систем гемостаза, ангиогенеза,

метаболизма фолатов и регуляции артериального давления, вносящих вклад в патогенез невынашиваемости беременности, в популяции Республики Беларусь. Впервые проведена комплексная оценка прогностической значимости сочетаний генов с учетом их взаимодействия между собой.

Практическая значимость результатов диссертации определяется разработкой технологии количественной оценки риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа. Разработана и утверждена Министерством здравоохранения РБ и опубликована Инструкция по применению «Метод определения вероятности невынашивания беременности» (176-1220 от 29 декабря 2020 г.). Результаты диссертационной работы внедрены в работу Республиканского Центра геномных биотехнологий Института генетики и цитологии НАН Беларуси, государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Экономическая и социальная значимость выполненного исследования обусловлены разработкой и обоснованием использования комплексного подхода в лабораторной генетической диагностике с количественной оценкой риска невынашивания беременности, что в целом обеспечивает снижение экономических затрат и медико-социальных рисков, связанных с самопроизвольными абортами, особенно на ранних сроках беременности.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты исследований и выводы диссертации опубликованы в 3 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, в 3 статьях в других научных журналах, в 7 тезисах докладов в сборниках материалов конференций, 1 инструкции по применению. Общий объем публикаций составляет 2,4 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации и автореферат оформлены в соответствии с требованиями постановления ВАК Беларуси. Диссертационная работа Седяра Н.Г. состоит из оглавления, перечня условных обозначений и сокращений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследований, трех глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников и списка публикаций автора, двух приложений.

Диссертационная работа изложена на 117 страницах текста, иллюстрирована 20 рисунками, содержит 20 таблиц. В работе имеются также 2 приложения, которые включают материалы, подтверждающие внедрение

результатов исследований. Библиографический список включает 254 использованных источника, в том числе 173 на иностранном языке, а также 14 публикаций соискателя.

Замечания по диссертации (при их наличии), если они не указываются в структурных элементах отзыва о диссертации

При тщательном ознакомлении с текстом диссертации возникли некоторые замечания:

- в тексте используется ряд неудачных выражений (например, «уровень риска прерывания беременности», «потерянные беременности», «благополучно выношенные дети»);
- в главе 2 «Материалы и методы исследований» не достаточно полно описаны группы исследования: не ясно что подразумевается под выражением «невыясненные причины невынашивания беременности» (какие исследования, в том числе генетические, проводились этим женщинам, в каком триместре происходили самопроизвольные аборты; исследовался ли абортивный материал на предмет хромосомной патологии);
- не понятен критерий выбора ткани для исследования. Не указано, как часто и в каких случаях исследование проводилось по клеткам крови или буккального эпителия или использовались обе ткани для одной и той же женщины.

Высказанные замечания ни в коей мере не снижают значимости выполненной работы Никитой Геннадьевичем Седляром.

Соответствие (несоответствие) научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Диссертация является законченной квалификационной научной работой, содержащей обобщенное изложение труда автора. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку научные положения и выводы, изложенные в диссертации, основаны на результатах достаточного количества исследований. С учетом вышеизложенного считаю, что соискатель в полной мере заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук. Диссертация соответствует требованиям, установленным главой 3 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий в Республике Беларусь».

Ученая степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика Седляру Н.Г. может быть присуждена за:

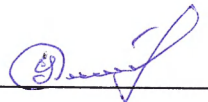
- за установление частоты полиморфизмов генов, ассоциированных с невынашиванием беременности, и определение их вклада в репродуктивные потери в белорусской популяции;

- за разработку комплексного, методического подхода для более эффективной оценки риска невынашивания беременности, включающего как оценку вклада отдельных аллельных вариантов генов-кандидатов, так и их сочетаний;

- за разработку молекулярно-генетической технологии количественного определения риска невынашивания беременности, позволяющей рассчитать риск индивидуально для каждой женщины, что актуально при принятии решения о целесообразности проведения профилактики для предотвращения вероятности самопроизвольного аборта.

На основании анализа диссертационной работы и автореферата считаю возможным заключить, что диссертационное исследование Седляра Никиты Геннадьевича «Оценка риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа» выполнено на высоком научно-методическом уровне с применением современных, соответствующих поставленной цели и задачам методов исследования. Научная и практическая значимость полученных результатов, публикации в рецензируемых изданиях, апробация результатов на научных конференциях свидетельствуют о том, что квалификация соискателя вполне соответствует ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.07 – молекулярная генетика.

Врач клинической лабораторной диагностики
клинико-диагностической генетической лаборатории
государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр «Мать и дитя»,
кандидат биологических наук


Е.И. Головатая

19.01.2023

