



Якубова Диана Ифраимовна, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1681/Аз от 10.05.2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМСУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

С 2022 года по настоящее время работает в должности ассистента кафедры акушерства и гинекологии Научно-образовательного института «Высшей школы клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения РФ.

**Научный руководитель:**

Игнатко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Якубовой Д.И. на тему «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автором использованы современные методы клинического и лабораторного обследования, а также современные методы статистического анализа позволяющие полностью выполнить поставленные задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и содержит новые научные положения.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Задержка роста плода (ЗРП) – состояние, при котором плод не реализует своего внутреннего потенциала роста и при котором повышен риск тяжелых осложнений, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, отрицательно сказывающихся на качестве жизни. Задержка роста плода осложняет течение гестации от 7 – 24 % всех наблюдений и до 40 % недоношенных беременностей, является второй после преждевременных родов причиной перинатальной смертности и заболеваемости.

Этиология задержка роста плода является многофакторной и включает фетальные, материнские и плацентарные факторы, плацентарные факторы являются наиболее частой причиной изолированной ЗРП.

Актуальность плаценты выходит далеко за рамки беременности, поскольку она имеет решающее значение для программирования плода до рождения. Наличие интегративных знаний об этой материнско-фетальной структуре значительно помогает понять развитие беременности в патофизиологическом контексте.

В зависимости от гестационного возраста на момент постановки диагноза, задержку роста плода можно подклассифицировать на ранний и



поздний фенотип, с учетом того диагностировано это состояние до или после 32 недель гестации.

Ранний и поздний фенотип задержки роста плода характеризуются различными клиническими проявлениями. Ранний фенотип ЗРП составляет 20 – 30 % и обычно связан с гипертензивными нарушениями во время беременности, высоким риском преждевременных родов. Поздний фенотип задержки роста плода встречается чаще, чем ранний, с распространенностью 70 – 80 %, характеризуется гипоксическим состоянием, обусловленным хроническим воспалением и оксидативным стрессом.

Раннее выявление беременностей с риском задержки роста плода, неблагоприятных перинатальных исходов, таких как мертворождение, неонатальная заболеваемость и смертность, имеет важное значение, поскольку оно потенциально позволяет принимать решения о выборе рациональной тактики ведения беременности и выбора времени родоразрешения.

Таким образом, привлекательность простого и приемлемого скринингового теста на ранних сроках беременности очевидна. Тем не менее существует несколько циркулирующих биомаркеров, которые явно связаны с неблагоприятными исходами, но они не показали себя достаточно надежными для использования в клинической практике.

При анализе прогностических маркеров ЗРП следует отметить, что модели прогнозирования позднего фенотипа задержки роста плода ограничены. Вследствие этого поздний фенотип ЗРП чаще остается не диагностированным или диагностируется при анализе неблагоприятных перинатальных исходов. На сегодняшний день продолжается исследования новых диагностических и прогностических моделей, а также факторов риска задержки роста плода.

Иммунные клетки играют решающую роль в развитии и функционировании плаценты, а неадекватная регуляция материнской иммунной системы связана с плацентарной патологией и осложнениями беременности. С учетом того, что Ig G являются единственным классом антител, который в значительной степени проникают через плацентарный



барьер, изолированное выявление аутоиммунных антител Ig G (АТ), а также их комбинации является многообещающей в разработке диагностических и прогностических моделей задержки роста плода.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор работы непосредственно участвовал в выборе направления и выборе темы исследования, в систематизации данных литературы, формировании целей и задач, в определении дизайна исследования. Автором самостоятельно осуществлялся отбор пациенток для исследования, сбор биологического материала для определения аутоиммунных антител, анализ клинико-anamnestических данных и формирование базы данных пациенток, статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов. В ходе реализации исследования диссертант принимала участие в амбулаторном и стационарном ведении женщин, их родоразрешении. Автором лично произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту выводов и практических рекомендаций. Автором подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых SCOPUS. В результате проведенного исследования и анализа полученных результатов разработан комплексный подход к диагностике задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Представленная на защиту научно-квалификационная работа (диссертация) выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предполагала разработку дизайна исследования, определение достаточного объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных.

Научные положения, выводы и рекомендации чётко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все результаты

соответствуют имеющемуся и полученному аспирантом первичному материалу, достоверны и не вызывают сомнений. В работе использован достаточный набор литературных источников. Результаты, полученные в ходе исследования показали роль иммунологических маркеров в прогнозировании и диагностике ЗРП.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Исследованы аутоиммунные антитела (АТ) методом ЭЛИ-П комплекс при ранней и поздней манифестации задержки роста плода: АТ к хорионическому гонадотропину человека, АТ к ДНК, АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину, АТ к коллагену, АТ к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса Ig G, АТ к инсулину, АТ к тироглобулину, АТ к белку S100, АТ к общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген, АТ к белку мембраны тромбоцитов, АТ к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов, АТ к мембранному антигену клеток клубочков почек.

Показаны статистически значимые различия при изучении спектра аутоиммунных антител при беременности осложненной задержкой роста пода и без данного осложнения.

Разработана прогностическая модель ранней и поздней манифестации ЗРП на основании изолированного определения уровня аутоиммунных антител Ig G. Методом бинарного логистического регрессионного анализа определена диагностическая комбинация аутоиммунных антител при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Предложена клиническая классификация задержки роста плода на основании характеристики матери, плода и плаценты. Используя ступенчатый алгоритм, выделено семь клинических фенотипов задержки роста плода, которые были разделены на 3 модели риска неблагоприятных перинатальных исходов при задержке роста плода. Установлены статистически значимые различия при патогистологическом исследовании последов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании полученных данных рассмотрены новые подходы диагностической и прогностической значимости ранней и поздней манифестацией задержки роста плода с помощью определения сывороточного содержания аутоиммунных антител Ig G в крови матери методом ЭЛИ-П Комплекс и клинической классификации

Прогностическая и диагностическая ценность различных форм задержки роста плода вследствие клинической классификации задержки роста плода как изолированного, так и в различных комбинациях определения аутоиммунных антител, позволит внедрить актуальные профилактические мероприятия данного осложнения, проводить прегравидарную подготовку, целенаправленное пренатальное наблюдение, предложить индивидуальную тактику ведения беременных с задержкой роста плода.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы Якубовой Д.И. внесли весомый вклад в улучшение качества прогнозирования и диагностики задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией. Изучены аутоиммунные антитела, как прогностические маркеры ранней и поздней манифестации задержки роста плода. Предложена клиническая классификация задержки роста плода. В результате проведенного исследования установлена роль комплексного подхода к прогнозированию и диагностики задержки роста плода, который может быть использован с целью снижения неблагоприятных перинатальных исходов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Якубовой Дианы Ифраимовны на тему «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет



имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению подготовки (специальности) 3.1.4 Акушерство и гинекология. Акт внедрения №252 от 15.05.2023г.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Перинатального центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» при ведении беременности, осложненной задержкой роста плода. Акт внедрения №253 от 15.05.2023г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» (исполнитель – Якубова Диана Ифраимовна). Выписка из протокола № 03-20 заседания Локального этического Комитета от 19.02.2020 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» соответствует паспорту специальности: 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки), области исследования специальности: пункты 2, 4 и 5.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук;

3 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2022. – Т. 9. – №4. – С. 203-211.

<https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>.

2) Роль нарушений микробиоценоза влагалища в повышении риска неблагоприятного репродуктивного исхода / А.Д. Меграбян, И.В. Игнатко, **Д.И. Якубова** [и др.] // **Врач.** – 2023. – №1. – С. 53-56.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-11>.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus,:

1) Возможности прогнозирования и особенности течения беременности при различных фенотипических формах задержки роста плода / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2022. – Т.21. – №6. – С. 35-42.

DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-35-42.

2) Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода / И.В. Игнатко, **Д.И. Якубова**, А.Д. Меграбян [и др.] // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2022. – Т. 16. – №4. – С. 450-462. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>.

3) Особенности течения беременности и исходы родов при различных фенотипах задержки роста плода / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – №8. – С. 54-62. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.54-62>.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Якубова, Д.И.** Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: прогностические маркеры / **Д.И. Якубова** // **Глобальные проблемы современности.** – 2020. – Т. 1. – №10-12. – С. 27-30. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2713-2048-2020-1-10-11-12-27-30>.

2) Что мы знаем о фетальном и материнском микрохимеризме? / И.В. Игнатко, М.Т. Казбекова, **Д.И. Якубова** [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20. – №5. – С. 87-92. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-87-92.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Возможности прогнозирования ранней и поздней формы задержки роста плода при определении аутоантител методом ЭЛИ-П тест / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // Материалы конгресса XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2022. – С. 41-42. ISBN 978–5–6046126–5–1;

2) Игнатко, И.В. Инфекция SARS-COV-2 у беременных женщин и их новорожденных / И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян, **Д.И. Якубова** // Материалы конгресса XIV Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и Пленум правления РОАГ. – М., 2021. – С. 22-23. ISBN 978–5–6046126–1–3;

3) Клинико-anamнестические факторы формирования ранней и поздней формы синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, **Д.И. Якубова**, Ш.Ш. Байбулатова [и др.] // Материалы конгресса XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 66-67. ISBN 978–5–906484–58–1;

4) Прогнозирование ранней и поздней формы задержки роста плода по данным пренатального скрининга / И.В. Игнатко, **Д.И. Якубова**, Ш.Ш. Байбулатова [и др.] // Материалы конгресса XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 67-68. ISBN 978–5–906484–58–1;

5) Роль комбинации аутоиммунных антител в диагностике раннего и



позднего фенотипа задержки роста плода / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // Материалы конгресса XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» – М., 2022. – С. 43-44. ISBN 978–5–6046126–5–1;

б) **Якубова, Д.И.** Различные клинические фенотипы задержки роста плода / **Д.И. Якубова**, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян // Материалы конгресса XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и Пленум правления РОАГ. – М., 2022 – С. 80-82. ISBN 978–5–6046126–4–4.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) XXII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Глобальные вопросы и проблемы современности в аспекте модернизации в медицине и образовании» (Москва, декабрь 2020 г.);

2) XLIII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им А.И. Евдокимова (Москва, май 2021 г.);

3) IX научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2021» (Москва, май 2021г.);

4) XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» COVID-19 Вчера-Сегодня-Завтра (медико-социальная проблема) (Москва, декабрь 2021 г.);

5) X Юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, май 2022 г.);

6) XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (Санкт-Петербург, июнь 2022 г.);

7) XVII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, октябрь 2022 г.);

8) Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, апрель 2023 г.).

## Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны на тему «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4 Акушерство и гинекология.

Заключение принято на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 30 мая 2023 года.

### Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский университет)  А.И. Давыдов