

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «МОНИИАГ им.
академика В.И. Краснопольского»

д.м.н., профессор РАН

Шмаков Р.Г.



2026 г.

Отзыв

Ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Алиевой Фатимы Назимовны на тему: «Роль комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы в прогнозировании и ранней диагностике плацентарной недостаточности у беременных с гестационным сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета. Наличие сахарного диабета (СД) во время гестации сопряжено с риском осложнений для матери и плода, а также с отдаленными неблагоприятными последствиями для новорожденного.

Ежегодно регистрируется экспоненциальный рост распространенности СД среди беременных, что подчеркивает высокую значимость данной проблемы. Несмотря на усовершенствование подходов к диагностике и контролю уровня

гликемии у этой категории пациенток, частота осложнений в периоде беременности и родов остается крайне высокой.

В зависимости от сроков формирования изменений у эмбриона и плода при СД у матери выделяют: диабетическую эмбриопатию, которая проявляется врожденными пороками развития и формируется в период органогенеза (до 12 недель гестации); диабетическую фетопатию – патологическое состояние плода и новорожденного, фиксируемое с 57-го дня концептуального срока (12 и более недель гестационного срока) до начала родов и характеризующуюся полисистемными изменениями, вызванными сочетанным влиянием гликемии матери и формирующимися изменениями в плаценте – фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

В научной литературе, посвященной проблемам сахарного диабета при беременности, значительное место отводится вопросам диабетической фетопатии. Тем не менее, до настоящего времени остаются невыясненными механизмы возникновения плацентарной недостаточности и задержки роста плода (ЗРП) при ГСД.

Признаками плацентарной недостаточности могут служить не только ЗРП, но также маловодие, нарушения маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотоков, а также сомнительные или патологические типы кардиотокограммы. Все перечисленные клинко-инструментальные маркеры обладают как общими, так и специфическими патогенетическими механизмами, связанными с нарушением процессов плацентации или вторичными изменениями фетоплацентарного комплекса.

Актуальность изучения участия сосудистого эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза подтверждается результатами исследований последних десятилетий. В работах продемонстрирована роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии преэклампсии и ФПН, а также ее вклад в патогенез ЗРП. В настоящее время выявленные признаки ЭД рассматриваются в качестве раннего предиктора акушерских осложнений, что предполагает дальнейшее изучение ультразвуковых и доплерографических признаков их прогрессирования.

Таким образом, углубленное понимание механизмов формирования ЭД и нарушений кровообращения в системе «мать – плацента – плод», а также возможность их прогнозирования с помощью клинико-лабораторных маркеров позволят разработать критерии ранней диагностики и дифференцированной профилактической терапии синдрома ЗРП у беременных с ГСД.

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

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины, группы проспективного когортного исследования набраны в соответствии с чёткими критериями включения и исключения.

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Объем диссертации достаточен, материал структурирован и изложен последовательно. Дизайн работы полностью соответствует цели и задачам, поставленным в исследовании. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждаются репрезентативным объемом клинического материала, использованием современных и валидированных методов исследования. Четко сформулированные критерии включения и исключения минимизировали влияние побочных факторов на результаты. Использованы высокоинформативные методы исследования, соответствующие поставленной цели. Применение современных лабораторных технологий (ВЭЖХ-МС для определения ADMA, MMA, SDMA; ПЦР для анализа полиморфизмов генов eNOS и TCF7L2) и инструментальных методов (УЗ-фетометрия и доплерометрия, КТГ) обеспечило объективность полученных первичных данных. Объем выборки достаточен для получения статистически значимых результатов.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточной репрезентативностью исследуемых групп, современным комплексным подходом к оценке данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, ультразвуковой эхографии и доплерометрии, а также оценки биохимических (ADMA, SDMA) и генетических (eNOS, TCF7L2) маркеров, что позволило выделить пациенток с повышенным риском ЗРП при ГСД. Все анализируемые результаты исследования вносились в электронную базу данных на платформе MS Excel. Статистическая обработка выполнена с использованием современных программ (StatTech v. 2.6.7, IBM SPSS Statistics 26.0) и адекватных методов анализа (включая t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, χ^2 Пирсона, корреляционный анализ и метод логистической регрессии). Полученные клинико-лабораторные данные (уровень ADMA, SDMA, генетические полиморфизмы) сопоставлены с данными ультразвуковой диагностики, исходов родов и морфологического исследования плацент, что позволило установить патогенетически обоснованные корреляции и верифицировать диагноз плацентарной недостаточности. Разработка прогностической модели с ROC-анализом (AUC=0,89) подтверждает высокую точность предложенных решений.

В настоящей работе впервые выполнен сравнительный анализ влияния ГСД на развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности. Помимо этого, проведена комплексная оценка состояния сосудов мышечно-эластического типа и микроциркуляторного русла с параллельным определением уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA) как маркера эндотелиальной дисфункции. В ходе исследования обнаружены значимые различия в концентрации ADMA между пациентками с диагностированным во время беременности ГСД и женщинами с нормальными показателями гликемии.

Впервые доказано достоверное повышение уровня ADMA, описаны структурно-функциональные особенности сосудистого ремоделирования и показателей микроциркуляции, а также установлена их взаимосвязь с концентрацией

ингибиторов синтазы оксида азота у беременных с ГСД. Кроме того, впервые проведён корреляционный анализ между генетическими факторами развития ЭД и риском возникновения гестационных осложнений на фоне ГСД.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные соискателем в данной научно-исследовательской работе, несомненно, имеют высокую значимость для науки и практики.

Выявлено, что у беременных с ГСД отмечается достоверное повышение асимметричного диметиларгинина (ADMA) выше 123 нг/мл и симметричного диметиларгинина (SDMA) выше 135 нг/мл, что свидетельствует о выраженной ЭД и коррелирует с развитием плацентарной недостаточности и ЗРП, что требует усиленного мониторинга и своевременного родоразрешения.

Установлено, что соотношение $ADMA/SDMA > 1,2$ является значимым прогностическим маркером ЗРП при ГСД, обладая высокой специфичностью (82,7%) и умеренной чувствительностью (69,6%).

Доказано, что наличие сочетанного полиморфизма генов eNOS и TCF7L2 у беременных с ГСД увеличивает риск развития ЗРП в 6,8 раз. При этом раннее выявление риска плацентарной недостаточности и ЗРП у беременных с ГСД позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, осложненной ГСД, снизить перинатальные риски, что может способствовать снижению частоты экстренного кесарева сечения в 2 раза, уменьшению рисков ЗРП в 7 раз, а также снижению частоты критических состояний новорожденных путем оптимизации сроков родоразрешения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Содержание диссертационной работы Алиевой Фатимы Назимовны, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Отрасль наук: медицинские науки.

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета /Перечень ВАК при Минобрнауки России/, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Кроме того, результаты диссертации представлены в 8 публикациях в сборниках материалов международных и российских научных конференций. Полученные данные достаточно полно отражены в печати, что позволяет считать опубликованные работы соответствующими основным положениям диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Алиевой Фатимы Назимовны изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав: обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), результаты собственных исследований (глава 3), а также заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 135 источников, из них 55 - отечественных авторов, 80 источников зарубежных авторов. Работа содержит 24 таблицы, иллюстрирована 27 рисунками. Глава 1 «Беременность, осложненная гестационным сахарным диабетом: современный взгляд на проблему. Обзор литературы» содержит актуальную информацию об особенностях углеводного обмена при беременности, о патогенезе ЗРП. В главе описана связь между развитием эндотелиальной дисфункции на фоне ГСД. Также рассмотрены вопросы структурно-функциональных изменений плаценты при ГСД и уделена роль генетическим аспектам возникновения ЗРП при ГСД.

Глава 2 «Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования» содержит развёрнутую характеристику дизайна проспективного когортного исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения пациенток, дана сравнительная характеристика основной и контрольной групп. Подробно представлены основные и дополнительные методы исследования, такие как – исследование уровня метилированных производных L-аргинина в крови и исследование полиморфизма генов TCF4 и eNOS.

Глава 3 «Результаты исследования» посвящена анализу клиничко-анамнестических характеристик пациенток, оценке фетометрии и доплерометрии, КТГ, а также анализу полученных результатов дополнительных лабораторных исследований. Полученные данные систематизированы и представлены в виде таблиц и рисунков. Детально отражены исходы беременности и родов, а также перинатальные исходы в основной и контрольных группах. Также в данной главе описана разработанная прогностическая модель риска развития ЗРП при ГСД.

В главе «Заключение», посвященной обсуждению полученных результатов, выполнено сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследований

Выводы и практические рекомендации обоснованы, отражают содержание диссертационной работы, изложены чётко и последовательно, соответствуют объёму диссертационного исследования и содержат полные ответы на задачи, поставленные в работе.

Диссертационная работа отличается внутренним единством, отражает цельную картину личного вклада автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, соответствующими её цели, задачам и содержанию. Оформление диссертационной работы соответствует требованиям ВАК РФ и Сеченовского университета. Работа отличается научной целостностью, высоким уровнем доказательности и практической ориентацией. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет; общая оценка исследования — положительная.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, положения, выводы и практические рекомендации соответствуют основным результатам исследования. Замечаний принципиального характера отсутствуют.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы относятся высокая актуальность темы, научная новизна, использование современных методов диагностики и корректных методов статистической обработки данных. Практические рекомендации аргументированы и применимы в работе перинатальных центров. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» и в образовательный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины Сеченовского университета.

К недостаткам можно отнести некоторые стилистические погрешности, которые не снижают научной ценности работы. В целом диссертационная работа имеет высокую научно-практическую значимость и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Заключение

Полученные научные положения и практические рекомендации свидетельствуют о том, что данная работа будет способствовать улучшению результатов прогнозирования плацентарной недостаточности и ЗРП у беременных с ГСД. Таким образом, диссертационная работа Алиевой Фатимы Назимовны на тему: «Роль комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы в прогнозировании и ранней диагностике плацентарной недостаточности у беременных с гестационным сахарным диабетом» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач исследования. Разработана и валидирована математическая модель прогнозирования риска развития ЗРП при ГСД на основе комплексной оценки данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, ультразвуковой эхографии и доплерометрии, а также оценки биохимических (ADMA, SDMA) и генетических (eNOS, TCF7L2) маркеров. Также разработан и предложен к внедрению алгоритм динамического наблюдения с целью усиления мониторинга состояния плода (УЗИ с доплерометрией, КТГ) у беременных с ГСД и высоким риском ЗРП (ADMA/SDMA >1,2 или наличие полиморфизмов) с частотой проведения не реже 1 раза в 2 недели, что позволит рекомендовать более раннее родоразрешение (после 34 недель) для снижения перинатальных рисков у пациенток с комбинацией неблагоприятных маркеров (ADMA/SDMA >1,2 + полиморфизм eNOS/TCF7L2), полученных при обследовании.

Работа имеет существенное значение для клинической медицины (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология), соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с

изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Алиева Фатима Назимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден и утвержден на Ученом Совете ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, протокол № *5.3.6/26 от 25.06.2026 г.*

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела координации НИР ГБУЗ МО
«Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии
имени академика В.И. Краснопольского»



Новикова С.В.

Подпись Новиковой С.В. заверяю:

Ученый секретарь,
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии
имени академика В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук

25.06.2026 г.



Никольская И.Г.

Контактная информация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно – исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».