

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Старцевой Надежды Михайловны на диссертационную работу Алиевой Фатимы Назимовны на тему: «Роль комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы в прогнозировании и ранней диагностике плацентарной недостаточности у беременных с гестационным сахарным диабетом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы

Гестационный сахарный диабет (ГСД) остаётся одной из значимых проблем акушерства ввиду неуклонного роста заболеваемости и высокого риска материнских и перинатальных осложнений. Несмотря на совершенствование диагностики и контроля гликемии, частота неблагоприятных исходов беременности при ГСД сохраняется на высоком уровне.

В современной литературе представлены многочисленные исследования, посвященные диабетической фетопатии - наиболее частом осложнении при ГСД. В то же время механизмы формирования плацентарной недостаточности (ПН) и задержки роста плода (ЗРП) при ГСД остаются неразгаданными. Клинико-инструментальные маркеры плацентарной дисфункции (нарушения кровотока, маловодие, изменения КТГ) имеют как общие, так и специфические патогенетические механизмы, что требует их дифференцированной оценки.

ГСД рассматривается как значимый фактор риска ПН, провоцирующий метавоспаление «в фоновом режиме», компрометируя ряд звеньев коагуляционного и метаболического гомеостаза, нарушая также равновесие в системе ангиогенных факторов роста.

ПН - сложный морфофункциональным синдромом, при котором возрастают риски преэклампсии, ЗРП и антенатальной гибели плода. Углублённое изучение механизмов формирования эндотелиальной дисфункции и гемодинамических

нарушений в системе «мать–плацента–плод» при ПН, а также разработка прогностических критериев на основе доступных маркеров открывают перспективы для персонифицированной профилактики и ранней диагностики ЗРП у пациенток с ГСД, что определяет научно-практическую значимость работы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов исследования

Диссертационная работа основана на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного за период 2022–2025 гг. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) - ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ».

Дизайн диссертационной работы построен на методологии доказательной медицины: группы проспективного когортного исследования сформированы по строгим критериям отбора, что обеспечило однородность выборки и минимизацию систематических погрешностей. Тщательно проработанная структура диссертации, логично выстроенная в соответствии с целью и задачами, свидетельствует о высоком научно-методическом уровне исследования. Обоснованность и доказанность результатов и научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается объёмом выполненных исследований у 220 беременных с использованием комплекса валидированных методов — включая ВЭЖХ-МС (определение ADMA, MMA, SDMA), генотипирование (eNOS, TCF7L2), УЗ-фетометрию, доплерометрию и КТГ. Анализ результатов проведен с применением современных статистических методов обработки полученных данных (StatTech, SPSS, t-критерия, Манна-Уитни, χ^2 , корреляции, логистической регрессии), выполненных в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Результаты и материалы работы доложены и одобрены на заседании кафедры акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования

Автором впервые на достаточной клинической выборке проведен комплексный анализ факторов риска и маркеров эндотелиальной дисфункции при ГСД. Сопоставление клинико-анамнестических, лабораторных данных, биохимических маркеров с ультразвуковыми показателями, исходами родов и морфологией плацент подтвердило патогенетическую связь ПН и ЗРП с ГСД и позволило предложить новый алгоритм персонафицированного подхода к тактике ведения пациенток с ГСД. Также впервые установлено прогностическое значение соотношения асимметричного и симметричного диметиларгининов (ADMA/SDMA $>1,2$) как высокоспецифичного маркера развития ЗРП при ГСД. В работе продемонстрировано, что сочетанный полиморфизм генов eNOS и TCF7L2 ассоциирован с повышением риска ЗРП в 6,8 раза, что согласуется с современными представлениями о генетической предрасположенности к нарушениям углеводного обмена.

Таким образом, научная новизна работы не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные автором результаты обладают несомненной научно-практической значимостью. Автором 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. Автор показала, что соотношение ADMA/SDMA $>1,2$ является значимым предиктором ЗРП при ГСД с высокой специфичностью и чувствительностью. Установлено, что у беременных с ГСД достоверное повышение уровня асимметричного (ADMA - диметиларгинина) свыше 123 нг/мл служит маркером выраженной эндотелиальной дисфункции, коррелирует с развитием плацентарной недостаточности и ЗРП. Доказано, что сочетание полиморфизмов генов eNOS и TCF7L2 у беременных с ГСД

ассоциировано с повышением риска развития ЗРП. Разработан и предложен к внедрению в практическое акушерство алгоритм динамического наблюдения с усилением мониторинга состояния плода (УЗИ с доплерометрией, КТГ) у беременных с ГСД и высоким риском ЗРП (ADMA/SDMA $>1,2$ или наличие полиморфизмов) с частотой не реже 1 раза в 2 недели, а также с целью выбора оптимального срока родоразрешения (после 34 недель) у пациенток с комбинацией неблагоприятных маркеров (ADMA/SDMA $>1,2$ + полиморфизм eNOS/TCF7L2), что улучшит перинатальные исходы.

Комплексный учёт анамнестических, клинико-лабораторных, ультразвуковых, доплерометрических, биохимических и генетических данных позволяет стратифицировать пациенток по степени риска ЗРП.

Практические рекомендации обоснованы и применимы в работе перинатальных центров.

Сведения о внедрении в практику полученных результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина», а также используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология» по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело».

Основные положения научной работы и результаты диссертационного исследования, выполненного Алиевой Ф.Н., доложены на всероссийских конгрессах, межрегиональных научно-практических конференциях.

Публикации по теме исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 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 соответствующим основным положениям диссертационного исследования.

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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационное исследование Алиевой Фатимы Назимовны представлено в классическом стиле, изложено на 119 страницах печатного текста, иллюстрировано 27 рисунками и 24 таблицами. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 135 источников, из них 55 - отечественных авторов, 80 - зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи, конкретизирована научная новизна и научно-практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также представлены данные об апробации диссертационного исследования.

Глава 1 («Беременность, осложнённая гестационным сахарным диабетом: современный взгляд на проблему») представляет аналитический обзор литературы, отражающий современные данные об углеводном обмене при беременности, патогенетических аспектах формирования ЗРП и эндотелиальной дисфункции. Освещены генетические предикторы формирования ЗРП, рассмотрены структурно-функциональные изменения плаценты при коморбидности ГСД и ЗРП.

Проведенный обзор литературных данных систематизирован, логично изложен и позволил в полной мере определить цель и задачи исследования.

Глава 2 («Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования») содержит дизайн проспективного когортного исследования с чётко сформулированными критериями включения и исключения; приведена сравнительная характеристика основной и контрольной групп. Детально представлены методы лабораторной диагностики — определение метилированных производных L-аргинина и генотипирование полиморфизмов генов TCF4 и eNOS.

Глава 3 («Результаты собственных исследований») включает анализ клинико-анамнестических данных, фетометрических и доплерометрических показателей, кардиотокографии, а также результатов дополнительных лабораторных методов. Материал систематизирован в таблицах и рисунках; подробно охарактеризованы исходы беременности, родов и перинатальные результаты. Современные подходы к статистической обработке данных позволили на должном уровне и в полном объеме решить поставленные задачи. Отдельное внимание уделено разработанной прогностической модели риска ЗРП при ГСД.

В заключении представлено обсуждение полученных результатов с сопоставлением их с данными отечественных и зарубежных публикаций, что обобщает полученный материал.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, сформулированы логично и последовательно, полностью соответствуют объёму исследования и дают исчерпывающие ответы на поставленные задачи.

Диссертация отличается внутренним единством, демонстрирует личный вклад автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, вытекающими из цели и содержания работы. Работа характеризуется научной целостностью, доказательностью и практической значимостью. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению нет; общая оценка — положительная.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации в достаточной мере отражает содержание диссертационной работы. Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют основным результатам исследования. Замечаний принципиального характера нет.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ и действующими нормативными документами, регламентирующими подготовку квалификационных исследований на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие **вопросы**, требующие уточнения:

- 1. Поясните, пожалуйста, почему в группах исследования, у пациенток, которые в более чем половине случаев имели избыточную массу тела, выбрано референсное значение гестационной прибавки массы тела 15 кг?*
- 2. Уточните, пожалуйста, какова частота ЗРП у женщин основной группы с выявленной преэклампсией?*
- 3. Поясните, пожалуйста, с чем Вы связываете более частое формирование ЗРП у беременных, находящихся на диетотерапии по сравнению с пациентками, получающими инсулинотерапию?*

Заключение

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» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – прогнозирование фетоплацентарной недостаточности и ЗРП на основании комплексного изучения ультразвуковых маркеров, маркеров

эндотелиальной дисфункции и определения значимых генетических полиморфизмов факторов ангиогенеза у пациенток с гестационным сахарным диабетом.

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» 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 её автор Алиева Фатима Назимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии с курсом
перинатологии медицинского института
РУДН
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел. 8(903)7280820
E – mail: startsevanm@yandex.ru.

Н.М. Старцева

Подпись руки д.м.н. Надежды Михайловны
Старцевой «заверяю»
Учёный секретарь Учёного совета
Медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова

Дата: 30.06. 2026 г.