

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Григорян Ольги Рафаэлевны на диссертационную работу Кузьминой Екатерины Александровны «Ранние репродуктивные потери при ожирении», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования определяется высокой медико-социальной значимостью ожирения как одного из наиболее распространенных хронических заболеваний в современном мире, а также его негативным влиянием на репродуктивное здоровье женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире продолжает неуклонно расти, что сопровождается увеличением частоты ассоциированных с ожирением акушерско-гинекологических осложнений, включая потери беременности в I-м триместре.

Растущая распространенность ожирения во всем мире вызывает серьезную обеспокоенность не только в связи с многочисленными метаболическими осложнениями, ассоциирующимися с избытком висцеральной жировой ткани, но и по причине нарушений репродуктивной функции у женщин.

Потери беременности в I-м триместре являются также одной из актуальных проблем современности. По данным зарубежных коллег, каждый год в мире фиксируется 23 млн. потерь беременности. А среди всех зарегистрированных беременностей риск репродуктивных потерь в I-м триместре составляет 15,3%. Как известно, этиология репродуктивных потерь на ранних сроках беременности многофакторна.

Хроническое воспаление, дисбаланс провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс, нарушение рецептивности и васкуляризации эндометрия в настоящее время рассматриваются как важные патогенетические звенья ранних репродуктивных потерь при ожирении. Вместе с тем имеющиеся в литературе данные о морфофункциональных изменениях эндометрия и ворсин хориона при ожирении и неразвивающейся беременности остаются неоднозначными, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения вышеуказанной проблемы, особенно у женщин с ожирением.

В отечественной и зарубежной литературе существует недостаточно исследований на тему прогнозирования неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша в I-м триместре при ожирении, особенно при планировании первой беременности. Несмотря на наличие исследований, посвященных генетическим и серологическим предикторам репродуктивных потерь, сведения о протеомном профиле и молекулярно-генетических маркерах, позволяющих оценивать риск ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением, остаются ограниченными и противоречивыми.

Учитывая общемировые тенденции к увеличению числа лиц с избыточной массой тела и ожирением, изучение механизмов и предикторов ранних репродуктивных потерь у данной категории пациенток представляется своевременным и социально значимым.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Кузьминой Екатерины Александровны на тему «Ранние репродуктивные потери при ожирении» является чрезвычайно актуальным, научно обоснованным и не вызывает сомнений, представляет интерес в теоретическом плане и имеет прикладное значение в поиске новых предикторов ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением и избыточной массой тела при планировании первой беременности.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны. Это подтверждается логикой дизайна исследования, достаточной по объему выборкой пациенток, а также использованием современных высокоинформативных методов исследования, позволяющих выявить и доказать необходимые закономерности.

Автором проведено открытое, когортное, проспективное исследование. Обследованы 197 пациенток, которые соответствовали критериям включения в исследование. Беременные были разделены на 4 группы: пациентки с ранними репродуктивными потерями и ожирением ($n=42$), женщины с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями ($n=53$), пациентки с прогрессирующей беременностью и ожирением ($n=50$), женщины с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью ($n=52$). В ходе проведения исследования из него

были исключены 3 пациентки: 2 – с хромосомными аномалиями и генными мутациями при молекулярно-генетическом исследовании ворсин хориона и 1 женщина с внематочной беременностью. Критерии включения были выделены в каждой из 4 групп, а также описаны критерии исключения из исследования.

Следует отметить адекватный выбор методов статистического анализа данных, что в итоге позволило автору реализовать поставленные задачи и цель исследования, разработав новое техническое решение по прогнозированию риска ранних репродуктивных потерь при ожирении при планировании первой беременности.

Работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет внутреннее единство, отраженное в положениях, выносимых на защиту. Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, концептуально обоснованы, подтверждены фактическим материалом и обобщают результаты, полученные в ходе исследования.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Кузьминой Екатерины Александровны соответствует пунктам 1 (исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний), 2 (физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины), 4 (разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертации несомненна. Автором получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о роли ожирения в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Расширены представления об изменении концентрации серологических параметров (ингибитор плазменной протеазы C1, транстиретин, ретинол-связывающий белок 4) при ранних потерях беременности при ожирении и их прогностической ценности. Предложена и подтверждена гипотеза о значении роли полиморфизмов генов *TNF-α* (*G4682A*) и *VEGF-A* (*C2578A*) в патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении. Выявлены морфологические особенности хориона и децидуальной ткани у

пациенток с ожирением при ранних репродуктивных потерях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость исследования заключается в существенном расширении и углублении современных представлений о роли ожирения в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с ожирением, планирующих беременность, который предполагает выделение группы высокого риска ранних репродуктивных потерь. Предложен и научно обоснован модифицированный рутинный алгоритм для практикующего врача-акушера-гинеколога, предусматривающий дообследование пациенток с ожирением на этапе прекоцепции с целью снижения риска развития ранних потерь беременности. Разработаны две эффективные модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки. Для удобства использования в клинической практике модели представлены в виде формул на сайте.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу женских консультаций при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Оценка содержания работы

Диссертация Кузьминой Екатерины Александровны построена традиционно, изложена на 204 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методология и методы исследования», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, а также списков сокращений и литературы, приложений. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 11 рисунками, что облегчает понимание и восприятие изложенного материала, а также повышает наглядность и убедительность изложения. Библиография включает 189 источников, 69 из них отечественных, 120 – зарубежных авторов. Сноски и ссылки на источники оформлены в соответствии с установленными стандартами. Работа написана хорошим литературным языком, имеет четкую структуру и логическую последовательность. Термины употребляются в соответствии с их общепринятыми определениями. Текст не содержит орфографических, пунктуационных и

стилистических ошибок. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК РФ, а также соответствует установленным требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, четко формулирует его цель и задачи. В этом разделе кратко представлены методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту. Приводятся сведения о прохождении этического комитета, об апробации результатов и их внедрении в практику, включая выступления с докладами на отечественных и международных конференциях.

В обзоре литературы представлен современный взгляд на изучаемую проблему, который отражает широкую эрудицию автора в данном вопросе. Первая глава представлена аналитическим обзором современных сведений о состоянии проблемы. Подробно рассмотрена роль ожирения в развитии ранних репродуктивных потерь, описаны известные клиничко-анамнестические факторы риска, серологические, а также молекулярно-генетические предикторы. В контраверсионном стиле представлены современные возможности прогнозирования неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей в I-м триместре беременности у женщин с ожирением. Обзор завершается кратким резюме, где сформулированы недостаточно изученные и перспективные аспекты проблемы по вышеуказанной теме.

Во второй главе подробно описаны программа, контингент, база, материалы и методы проведенного исследования, а также представлена статистическая обработка полученных автором данных. Представлены данные на каких клинических базах и лабораториях проводилось исследование, а также подробно описан каждый метод, который применялся в ходе диссертации (молекулярно-генетическое исследование, масс-спектрометрический анализ, морфологическое исследование хориально-децидуального комплекса и молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона). Анкетирование беременных проводилось с помощью специальных анкет-опросников, разработанных лично автором и включающих в себя 52 вопроса, что очень информативно для полноценного сбора анамнеза. Дизайн исследования изображен графически, что наглядно показывает систематизацию и структуру того,

что изложено в тексте диссертации. Все методы исследования изложены в последовательности в соответствии с исследуемыми системами.

Третья глава посвящена изучению клинико-анамнестической характеристики контингента исследования. В этой главе также представлены особенности течения настоящей беременности, структура потерь гестации среди пациенток с ранними репродуктивными потерями, а также структура исходов прогрессирующих беременностей. Автор продемонстрировала достоверность различий между исследуемыми группами по клинико-анамнестической характеристике, а также обосновала это научно. Результаты исследований грамотно оформлены в таблицы. Глава завершается резюме, которое отражает суть данной главы.

Четвертая глава содержит результаты лабораторных методов исследования: клинического и биохимического анализов крови, масс-спектрометрического анализа, молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов *VEGF-A*, *MTHFR*, *eNOS*, *GSTP1*, *TNF- α* . Интересно описаны и наглядно представлены в таблицах изучаемые автором белки и гены. Морфологическое исследование хориально-децидуального комплекса представлено красочными рисунками, на которых все структуры обозначены и подписаны, что создает хорошее впечатление о проделанной работе. Подписаны увеличение и окраска микропрепаратов, что говорит о дополнении диссертационного исследования. Глава заканчивается кратким резюме, в котором автор излагает полученные результаты и их отличия четко по методам исследования.

Пятая глава в данном исследовании является ключевой, поскольку описывает представленное автором новое техническое решение научной задачи, которой посвящена работа. На основании выявленных в ходе исследования клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов риска развития ранних репродуктивных потерь при ожирении разработаны 2 эффективные математические модели прогноза, которые легли в основу модифицированного алгоритма тактики ведения женщин с ожирением при планировании первой беременности. Алгоритм наглядно и очень понятно представлен в виде графического изображения. Резюме отражает краткое изложение основных положений, представленных в данной главе.

Шестая глава посвящена обсуждению результатов, полученных в ходе исследования. Автор проводит углубленный анализ полученных данных, сопоставляя их с результатами других существующих отечественных и зарубежных исследований. Глава написана в контраверсионном стиле, материал изложен ясно и доходчиво. Интерпретация результатов демонстрирует самостоятельность и критическое мышление, а также способность автора формулировать и обосновывать собственную позицию по изучаемому вопросу. Автором обоснована личная точка зрения на состояние изучаемой проблемы в сравнении с мнениями других авторов.

Заключение представлено краткой интерпретацией полученных данных в ходе проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают основные результаты работы и имеют большое значение для практического здравоохранения. Для удобства практикующего врача-акушера-гинеколога представлены 2 онлайн-калькулятора в виде QR-кода. Список литературы включает достаточное количество отечественных и зарубежных источников последних лет, соответствующих теме диссертации.

Ознакомление с диссертацией свидетельствует о личном вкладе автора в выполненное исследование, от забора материала и систематизации данных, до их статистического анализа и подготовки публикаций к печати.

По материалам и проблематике диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РUDN. По материалам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении» № 2848883, дата регистрации 21.10.2025. Индекс Хирша автора равен 2.

Автореферат полностью и с высокой точностью соответствует содержанию диссертации. Общая оценка работы положительная.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования нет.

Заключение

Диссертационная работа Кузьминой Екатерины Александровны на тему «Ранние репродуктивные потери при ожирении» является законченной

самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной задачи, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии – улучшение прогнозирования ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением при планировании первой беременности. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно пункту 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор, Кузьмина Екатерина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология),

профессор



Григорян

Ольга Рафаэлевна

Подпись д.м.н., профессора Григорян Ольги Рафаэлевны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

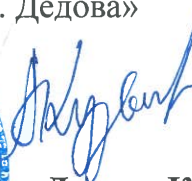
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова»

Минздрава России, главный научный сотрудник

доктор медицинских наук

(3.1.19. Эндокринология),

профессор



Дзеранова

Лариса Константиновна

«03» июля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, Москва, Дмитрия Ульянова, дом 11.

Тел. +7 (499) 124-58-32;

e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru