

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Тетруашвили Наны Картлосовны на диссертационную работу Рамазановой Фатимы Умаровны «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
**3.1.4. Акушерство и гинекология**

### Актуальность темы исследования

Проблема невынашивания беременности остается одной из важных в современном акушерстве и гинекологии. Ежегодно почти каждая пятая беременность завершается самопроизвольным выкидышем. Неразвивающаяся беременность (НБ) - особая форма невынашивания беременности, которая в последние годы не имеет тенденции к снижению. Частота НБ среди случаев самопроизвольных выкидышей возросла с 10-20% до 45-88,6%. Известно, что 30% беременностей у здоровых женщин прерываются на презембриональном или эмбриональном этапе развития, являясь результатом «естественного отбора» и «генетического сброса». Известно, что 20% диагностированных желанных беременностей заканчивается неблагоприятно, из них 9% – в результате НБ.

Многофакторность этиологии и патогенеза НБ в настоящее время требует междисциплинарного подхода к решению задач по профилактике данного осложнения беременности. На сегодняшний день приоритетным остается разработка новых медицинских технологий на основе междисциплинарного подхода, совершенствование и внедрение методов реабилитации, что может стать одним из резервов снижения репродуктивных потерь.

В настоящее время генез репродуктивных потерь, рассматривается с мультифакториальных позиций. Среди наиболее изученных причин неразвивающейся беременности выделяют генетические, эндокринные, анатомические, иммунные и инфекционные факторы. Однако несмотря на множество исследований нет единой концепции патогенеза заболевания, что

требует дальнейшего поиска причин НБ. Несмотря на интенсивное изучение данной проблемы по-прежнему частота невыясненных причин НБ остается на высоком уровне. В настоящее время многие вопросы этиологии и патогенеза до конца не известны. Это несомненно требует проведения дальнейших более детальных исследований в области данной проблемы.

В настоящее время большую роль уделяют недостаточности витамина D в генезе репродуктивных потерь. Поэтому научный интерес к проблеме неразвивающейся беременности и ее связи с недостаточностью витамина D является актуальным и перспективным.

Цель, поставленная в диссертационном исследовании сформулирована четко: повысить результативность профилактики повторных репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности, что без сомнений актуально и имеет большое практическое значение.

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

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы высокоинформативные лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследований.

Диссертантом проведено исследование на адекватном клиническом материале. Обследована 101 женщина с верифицированной НБ (O02.0, O02.1) и 77 женщин группы контроля.

Исследование состояло из 3 этапов. Первый этап включал следующие методы: социологический, клинико-лабораторный, инструментальный и аналитический.

На втором этапе проведено молекулярно-генетическое тестирование *C936T* гена *VEGF* (*rs3025039*), *Ile22Met* гена *MTRR* (*rs1801394*), *C/T* гена *VDR* (*rs10735810*), *Ala222Val* (*C677T*) гена *MTHFR* (*rs1801133*), *A1298C* гена *MTHFR* (*rs1801131*), *A2756G* (*Asp919Gly*) гена *MTR* (*rs1805087*).

На третьем этапе выполнен статистический анализ данных и построена математическая модель прогноза

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Рамазановой Фатимы Умаровны, обоснованы, подтверждены достоверным материалом и логически вытекают из содержания работы.

Практические рекомендации сформулированы четко, информативны и доступны для внедрения в работу учреждения практического здравоохранения.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Рамазановой Фатимы Умаровны выполнена в рамках основного направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Исследование соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (п.3, п.4).

### **Достоверность результатов исследования и выводов**

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна и не вызывает сомнений, так как исследование основано на достаточном объеме клинических наблюдений, методически правильном подходе к изучению проблемы, аргументированном выборе цели, и адекватном уровне математической обработки материала.

Диссертантом получены наиважнейшие данные о роли недостаточности витамина D и полиморфизма генов *VDR rs10735810*, *VEGFA rs3025039*, *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394* в патогенезе неразвивающейся беременности. Впервые определены диагностическая ценность и пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови для пациенток с НБ.

Определены клинико-anamнестические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы НБ, на основании которых разработана математическая модель прогнозирования риска повторных репродуктивных потерь.

Статистическая обработка проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016, программы StatSoft®Inc, STATISTICA version 10 (США, серийный номер STA999K347156-W).

Достаточная апробация материалов диссертации является дополнительным подтверждением достоверности полученных данных: опубликовано 17 научных работ, из них 3 – в базе данных научной периодики Scopus, в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ – 8, рекомендуемых РУДН - 7.

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены, обсуждены и одобрены на: IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); VII, VIII Общероссийских конгрессах с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2019; 2021); V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2020); XIV Региональном научно-образовательном Форуме «Мать и Дитя» и Пленуме Правления РОАГ (Москва, 2021); Российском научно-практическом конгрессе "Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения" (Москва, 2021); VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Весенние контрверсии» (Москва, 2022).

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнения. Свидетельством научной новизны диссертационного исследования являются полученные данные о роли недостаточности витамина D в патогенезе НБ. Наряду с указанным выявлены предикторы риска НБ в первом триместре и разработана

модель его математического прогноза. Разработана новая научная идея, дополняющая современную концепцию патогенеза ранних репродуктивных потерь при НБ, в том числе повторной. Дополнены сведения о факторах риска НБ в первом триместре.

### **Научно-практическая значимость работы**

Научно обоснован комплексный, предиктивный и персонифицированный подход к ведению пациенток с НБ на ранних сроках в анамнезе, основанного на доказанной гипотезе о патогенетическом вкладе дефицита витамина D в реализацию риска НБ. Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения таких пациенток. Полученные результаты воспроизводимы и их можно рекомендовать для использования в клинической практике.

Алгоритм профилактики повторных репродуктивных потерь после НБ внедрен в практическую работу ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗ г.Москвы, что позволяет эффективно осуществлять лечебно-профилактические мероприятия.

### **Рекомендации по использованию результатов выводов и диссертации**

Рекомендации и предложения, вытекающие из данной работы, могут быть приняты за основу при подготовке легитимных документов, направленных на совершенствование медицинской помощи женщинам с репродуктивными потерями. Их целесообразно широко внедрять в практику работы не только акушерско-гинекологических стационаров, но также в работу акушеров-гинекологов амбулаторного звена.

### **Структура и оценка содержания работы**

Диссертация Рамазановой Фатимы Умаровны выполнена в традиционном монографическом стиле и занимает 101 страницу машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, заключения, в котором сформулированы выводы и практические рекомендации, списка литературы, содержащей 184 источника и приложений. В тексте представлено 25 таблиц и 6 рисунков. Библиография включает 28 российских и 156 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Диссертация соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении устанавливается значимость и актуальность темы исследования, подчеркивается теоретическое и практическое значение работы, формулируется цель исследования, задачи обозначены четко и соответствуют цели работы. В этой главе также представлен подробный обзор материалов и методов, использованных в диссертации.

В обзоре литературы рассматривается современное состояние исследований в области репродуктивных потерь, и, в частности, НБ, представлена контрарсионность взглядов ведущих мировых сообществ на этиопатогенез данного состояния. Также проведен поиск и анализ потенциальных лабораторных и генетических предикторов НБ. Исходя из представленного обзора литературы видно, что автор умеет анализировать материал и в полном объеме владеет изучаемой научной проблемой.

Во второй главе представлено подробное описание материалов и методов, использованных в исследовании. В ней представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, описаны методы исследования. В данной главе подчеркивается использование современных методов статистического анализа, что повышает обоснованность и надежность полученных результатов. В работе использовано достаточное для получения репрезентативных результатов количество исследуемого материала. Исследования характеризуются высоким методическим уровнем с использованием высокотехнологичных методов исследования и комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты работы базируются на основании изучения

пациенток с НБ (n=101) основная группа, группа контроля (n=77). Заявлено выполнение лабораторного исследования уровня 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии и молекулярно-генетического исследования.

В третьей главе анализируются клиничко-анамнестические характеристики изученных групп с акцентом на возраст, вредные привычки, соматические и гинекологические заболевания. В главе определены основные анамнестические и клинические факторы риска неразвивающейся беременности.

Четвертая глава представляет с собой собственные результаты лабораторных и генетических методов исследования. На основании полученных в ходе исследования данных, представлена собственная патогенетическая концепция развития неразвивающейся беременности.

В пятой главе разработана и продемонстрирована прогностическая модель, основанная на клиничко-анамнестических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторах.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена обсуждению полученных результатов. Дан подробный анализ полученных автором результатов в сопоставлении с данными и мнениями других исследователей. Глава написана в стиле дискуссии и демонстрирует зрелость автора как исследователя и клинициста, подчеркивая его способность формулировать и решать актуальные научные проблемы и концептуально оценивать полученные результаты.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает полученные результаты.

### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты**

Получены приоритетные данные, расширяющие представления о патогенезе НБ. Дополнены имеющиеся данные об анамнестических, клинических, лабораторных и генетических предикторах риска НБ.

Подтверждена научная гипотеза о взаимосвязи риска НБ, дефицита витамина D и полиморфных вариантов генов *VDR* и *MTHFR 677 C> T*.

Предложен персонифицированный подход в тактике ведения пациенток с НБ на основании впервые выявленного порогового значения 25(OH)D в сыворотке крови и разработанной прогностической модели по прогнозированию риска НБ с учетом персональных клинико-anamнестических, лабораторных и генетических данных.

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные и генетические данные 178 пациенток репродуктивного периода. Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Достоверность и обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнений. Общая оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Следует отметить, что диссертационная работа Рамазановой Фатимы Умаровны на тему «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности» является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной задачи, имеющей существенное теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии. Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, согласно п. 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 №12 от 23.09.2019г., а её автор, Рамазанова Фатима Умаровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий 2-м отделением акушерским патологии беременности  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология),

доцент

Нана Картлосовна Тетруашвили

Подпись доктора медицинских наук, доцента

Тетруашвили Наны Картлосовны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент

доцент



Станислав Владиславович Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

+7 (495) 531-4444, E-mail: secretariat@oparina4.ru

«15» июня 2023 г.