

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Артымук Натальи Владимировны 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 Кузьминой Е.А. обусловлена высокой распространенностью ожирения и устойчивой тенденцией к увеличению его частоты в популяции, значительным влиянием этого заболевания на репродуктивное здоровье женщин, нерешенностью проблемы прогнозирования репродуктивных потерь у этих пациенток.

Общепризнанно, что ожирение в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем общественного здравоохранения, распространенность которой растет во всех странах мира. Доказано, что фертильность у пациенток с ожирением значительно снижена, а при наступлении беременности эти женщины имеют высокий риск репродуктивных потерь, акушерских и перинатальных осложнений. В настоящее время показано, что при ожирении увеличивается риск репродуктивных потерь на 25-37% по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Этиология невынашивания беременности у этих пациенток до настоящего времени четко не установлена, что обусловлено ее многофакторностью.

Несмотря на очевидную клиническую важность проблемы, вопросы раннего прогнозирования неблагоприятных исходов беременности у женщин с ожирением также остаются недостаточно разработанными. В современной отечественной и зарубежной литературе представлены сведения о возможной роли отдельных генетических и белковых маркеров, однако их значение для прогноза неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с ожирением, особенно при первой беременности, изучено не в полной мере. С этих позиций тема диссертационного исследования Кузьминой Екатерины Александровны на тему «Ранние репродуктивные потери при ожирении» - улучшить прогнозирование риска ранних репродуктивных потерь при ожирении, является чрезвычайно актуальной и перспективной.

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

Цель исследования сформулирована четко, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах, которые последовательно решаются в ходе исследования.

В открытом, когортном, проспективном исследовании автором изучены клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные и патоморфологические особенности пациенток с ранними репродуктивными потерями и ожирением, выявлены предикторы ранних репродуктивных потерь, а также разработаны две эффективные математические модели для прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении. Достоверность полученных результатов не вызывают сомнений.

В соответствии с критериями включения и исключения всего было отобрано 197 пациенток, которые 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 ($n=52$).

Методы исследования, использованные в работе (клинические, лабораторные, инструментальные, статистические), современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны.

На первом этапе исследования были сформированы группы, выполнено анкетирование и выкопировка данных из первичной медицинской документации, получены данные объективного осмотра и специального гинекологического исследования.

На втором этапе исследования были проведены молекулярно-биологическое исследование крови, масс-спектрометрический анализ, патоморфологическое исследование хориально-децидуального комплекса и генетическое исследование хорионов (в группах пациенток с ранними репродуктивными потерями).

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Кузьминой Е.А., четко сформулированы, обоснованы, достоверны и не вызывают сомнений. Их достоверность подтверждается достаточным объемом исследования и объемом выборки пациенток, методами статистической обработки полученных данных, а также использованием современных методов исследования.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Кузьминой Е.А. 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 исследования заключалась в расширении представлений о роли ожирения в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Автором представлены новые данные об изменении концентрации серологических параметров (ингибитора плазменной протеазы C1, транстиретина, ретинол-связывающего белка 4) при ранних потерях беременности при ожирении и их прогностической ценности. Разработана гипотеза о значении роли полиморфизмов генов $TNF-\alpha$ (G4682A) и VEGF-A (C2578A) в патогенезе этого осложнения беременности у пациенток с ожирением. Установлены морфологические особенности хориона и децидуальной ткани у пациенток с ожирением при ранних репродуктивных потерях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость работы состоит в разработке способа прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении на основании выявленных предикторов (значение глюкозы в венозной плазме натощак; уровень систолического артериального давления; наличие курения; нормализованные коэффициенты ингибитора плазменной протеазы C1 и транстиретина; наличие генотипа AA $TNF-\alpha$) и модифицированного алгоритма прегравидарной подготовки пациенток с ожирением, внедрение которого представляется эффективным инструментом прогноза ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением при планировании первой беременности.

Автором разработаны две эффективные высокочувствительные и высокоспецифичные модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки. Модель 1 включала в себя клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные (чувствительность – 76,2%; специфичность – 78,0%), а Модель 2 – лабораторные и инструментальные показатели (чувствительность – 95,2%; специфичность – 88,0%).

Для удобства использования в клинической практике математические модели представлены в виде онлайн-калькулятора на сайте, на который можно перейти по специально разработанным QR-кодам. Значения предикторов вводятся вручную, а онлайн-калькулятор демонстрирует риск ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением при планировании первой

беременности.

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 факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН.

Структура и оценка содержания работы

Диссертация Кузьминой Е.А. изложена на 204 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, а также списка сокращений и списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 11 рисунками. Список литературы включает 189 источников (из них 69 на русском и 120 на английском языках). Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ, а также установленным требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Во введении обоснованы актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Кратко представлены методология и методы исследования. Изложены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, описан личный вклад автора. Указано также, что исследование одобрено этическим комитетом, все пациентки предоставили письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Описана степень достоверности и апробация результатов диссертационного исследования, в том числе подробно изложено участие автора в отечественных и международных конференциях, что подтверждает высокую актуальность и достоверность проведенного исследования.

Глава 1 раскрывает актуальность проблемы ранних потерь беременности при ожирении, основываясь на анализе литературных данных российских и иностранных источников. В обзоре литературы использованы данные отечественных и зарубежных авторов за последние 5 лет. Подробно описана роль ожирения в развитии ранних репродуктивных потерь, представлены изученные генетические и серологические предикторы потерь беременности в I-м триместре. Определены перспективные направления исследования в данной области, полноценно раскрыта тема диссертации. Исходя из представленного литературного обзора видно, что автор владеет актуальной информацией и изучаемой научной проблемой. Глава заканчивается кратким резюме,

подводящим итог об актуальности исследования, о известных и неизвестных серологических и молекулярно-генетических маркерах, характерных для ранних репродуктивных потерь при ожирении, а также описано, что будет изучено в ходе проведенного исследования.

В главе 2 подробно описаны проведенные методы исследования: анкетирование, лабораторные и инструментальные, а также патоморфологические методы. Подробно и полно описано критерии включения в каждую группу исследования, а также критерии исключения из исследования. Дизайн диссертации представлен на рисунке, что наглядно и четко показывает все этапы проведенного исследования. Подробно описан раздел, посвященный статистической обработке полученных данных, что показывает достоверность полученных результатов, а также что автор в полном объеме владеет методами современной статистики.

Глава 3 посвящена результатам клинико-анамнестических данных обследованных беременных, кроме того, в ней представлены данные об особенностях течения беременности и ее исходах. Глава иллюстрирована грамотно оформленными таблицами.

В главе 4 продемонстрированы результаты клинического и биохимического анализов крови при поступлении в приемное отделение стационара или при постановке на учет по беременности в женской консультации; результаты масс-спектрометрического анализа; молекулярно-генетического исследования; патоморфологического исследования хориально-децидуального комплекса в группах с ранними репродуктивными потерями. В виде рисунков проиллюстрированы морфологические картины аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранних репродуктивных потерях у пациенток с ожирением и пациенток с нормальной массой тела.

Глава 5 посвящена определению значимых факторов риска и разработке моделей прогноза ранних репродуктивных потерь при ожирении. На основании данных, полученных в ходе исследования, были установлены предикторы риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением и с помощью бинарной логистической регрессии были построены две математические модели прогноза персонального риска. Автором предложен модифицированный алгоритм тактики ведения женщин с ожирением, планирующих первую беременность с целью минимизации ранних репродуктивных потерь. Алгоритм представлен в виде рисунка, наглядно иллюстрирующего выбор действий врача-акушера-гинеколога. Глава дополнена построенными автором ROC-кривыми, что демонстрирует высокую эффективность разработанной модели.

Главы 3, 4 и 5 заканчиваются лаконично и грамотно написанными резюме, кратко отражающими суть каждой главы в проведенном исследовании.

В главе 6 представлено обсуждение полученных результатов исследования и проведен подробный анализ полученных соискателем результатов в сравнении с данными других отечественных и зарубежных авторов. Глава изложена в дискуссионном стиле. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты. Интерпретация собственных результатов в сравнении с результатами других авторов отражает способность соискателя формулировать и обосновывать личную позицию по изучаемой проблеме.

Заключение представлено кратким изложением всех полученных данных в ходе проведенного исследования.

Диссертация отличается внутренним единством и завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, основываются на результатах работы, логично вытекают из представленного материала и имеют большое значение для практического здравоохранения. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. В завершении представлены дальнейшие возможности разработки темы исследования.

Список литературы включает 189 современных публикаций (120 зарубежных и 69 российских) последних лет, соответствующих теме диссертации.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Автором диссертации лично проводилась курация 197 беременных, а также лично проанализированы клинико-anamnestические, лабораторные и морфологические данные этих пациенток. Автор самостоятельно проводила анкетирование с помощью анкет-опросников, разработанных ей лично и включающих 52 вопроса. Участие автора в сборе и обработке материала более 90%; в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор самостоятельно выполнила статистическую обработку данных. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

В ходе исследования были выявлены клинико-anamnestические, серологические, молекулярно-генетические и морфологические особенности пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

Получены приоритетные данные о протеомном профиле, а также о полиморфных вариантах генов женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями, которые существенно расширяют представления о патогенезе этого заболевания. Доказана взаимосвязь между клинико-

анамнестическими и лабораторными факторами, увеличивающими риск развития ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением.

Усовершенствован и предложен модифицированный алгоритм ведения пациенток с ожирением, отобранных в группу высокого риска развития репродуктивных потерь на раннем сроке. Предложенные модели прогнозирования и модифицированный алгоритм с их использованием позволят снизить риск ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением.

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

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Общее впечатление от работы положительное.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования нет.

Вопросы для обсуждения:

1. Поясните, каким образом Вы проводили расчет размера выборки для проведения исследования?
2. На какой выборке проводилась оценка информативности разработанных вами моделей?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умоляют результатов проведенного исследования.

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:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.4.
Акушерство и гинекология), профессор

Н.В. Артымук

Подпись д.м.н., профессора Артымук Натальи Владимировны заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(1.5.5. Физиология человека и животных), доцент

Д.Ю. Кувшинов

«01» июль 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
650056, Кемеровская область – Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А
Тел. + 7 (3842) 73-48-56;
e-mail: kemsma@kemsma.ru