

## ОТЗЫВ

официального оппонента Коваленко Людмилы Васильевны о диссертационной работе Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.3. Патологическая физиология.

### Актуальность исследования

Прогрессирующий рост распространённости неразвивающейся беременности не только в России, но и в мире, полиэтиологичность, отсутствие достоверных методов прогнозирования риска и ранней диагностики заболевания обуславливает высокую актуальность выбранной темы диссертационной работы Хаддада Халида.

Несмотря на большой спектр доказанных факторов риска заболевания (генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, токсические, иммунные) и продолжительную историю изучения механизмов развития неразвивающейся беременности, на сегодняшний день патогенез заболевания изучен недостаточно.

В современной литературе имеется ряд исследований посвященных маркерам невынашивания беременности, однако, до настоящего времени, достоверные методы прогнозирования неразвивающейся беременности в I триместре отсутствуют.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» представляется чрезвычайно актуальной и своевременной.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Хаддада Халида, подтверждаются грамотно выстроенным дизайном исследования, объемом выборки материала в когорте наблюдения и использованием современных методов статистического анализа данных.

В рамках диссертационного исследования подробно описаны современные лабораторные методы исследования. Результаты масс-спектрометрии получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов, использованы специализированные программы анализа.

Программа исследования включала 2 этапа:

*На первом этапе* был проведен ретроспективный анализ обменных и медицинских карт 258 беременных с неразвивающейся беременностью и 60 пациенток с прогрессирующей беременностью с помощью специально разработанных анкет. После чего был проведен иммуноферментный анализ, направленный на определение антител к хорионическому гонадотропину человека у всех женщины наблюдаемой когорты с последующим исключением женщин с антителами к  $\beta$ -ХГЧ.

*На втором этапе* исследования, в зависимости от срока неразвивающейся беременности, установленного при помощи УЗИ в I триместре, все женщины были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациентки с гестационным сроком 6-8 недель ( $n=52$ ), во вторую группу – 9-10 недель ( $n=52$ ), в третью – 10-12 недель беременности ( $n=51$ ). В контрольную группу были включены 47 пациенток, беременность которых протекала физиологически и закончилась своевременными родами и рождением здорового ребенка.

Второй, проспективный, этап исследования был направлен на определение серологических биомаркеров неразвивающейся беременности с помощью масс-спектрометрического анализа плазмы крови пациенток и определение их протеомного профиля.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам исследования, являются научно обоснованными. Суть диссертационной работы полностью соответствует современным представлениям, является актуальной для клинической практики. Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационной работе Хаддада Халид, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Научная новизна диссертационной работы заключается в расширении современных представлений о патогенезе неразвивающейся беременности, разработке новых методов прогнозирования и ранней диагностики заболевания. С помощью протеомного анализа выявлены возможные предикторы неразвивающейся беременности, а именно: KV315, APOC2, TTHY и ANGT. Также расширена прогностическая диагностическая ценность ЭЛИ-П-теста<sup>1</sup>, который доказал отклонение иммунной реактивности у женщин с невынашиванием беременности.

Практическому здравоохранению предложена математическая модель прогноза неразвивающейся беременности в I триместре, а также модификация рутинного алгоритма обследования женщин на прегравидарном этапе с целью улучшения прогнозирования возможных ранних репродуктивных потерь.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу женских консультаций ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

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

Диссертационная работа соответствует паспорту научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология (п.1,2,4,5,6) и 3.3.3. Патологическая физиология (п. 1,6,7).

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертационное исследование изложено на 110 страницах печатного текста и состоит из традиционных глав: введения, обзора литературы, главы «Программа, контингент, база и методы исследования», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 41 таблицей. Список литературы содержит 120 источников (43 – отечественных (35,8%) и 77 – иностранных авторов (64,2%)).

В работе имеется ряд орфографических и грамматических ошибок, но принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

Диссертационная работа изложена последовательно и лаконично. Ее оформление соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

Во введении автор описывает актуальность изучаемой проблемы, логично формирует цель и задачи работы на основании положений об актуальности, новизны темы исследования, теоретической и практической значимости. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны наглядно и подробно.

В первой главе подробно отражено современное состояние проблемы неразвивающейся беременности в контраверсионном стиле. Описаны эпидемиология неразвивающейся беременности в Московском мегаполисе, клиничко-анамнестические факторы риска, иммунологические аспекты и серологические маркеры.

Проведенный обзор литературных данных позволил в полной мере определить недостаточность имеющейся информации по проблематике исследования.

Во второй главе подробно описаны программа, дизайн, контингент, материалы и методы проведенного исследования. Отдельного внимания заслуживает подробное описание хода и методики протеомного анализа, а также высокий уровень представленных статистических методов исследования.

Третья глава посвящена клинической характеристике включенных в исследование женщин. Однако, в главе 2 при описании статистической обработки полученных результатов, автор пишет, что для оценки связи конкретного фактора риска с неразвивающейся беременностью была вычислена величина отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95%. Но при этом, при описании результатов исследования не указывает в таблицах и тексте полученные данные.

Четвертая и пятая главы отражают результаты протеомного анализа, пороговые значения выявленных маркеров неразвивающейся беременности, описана особенность липидного профиля и иммунологической реактивности женщин с данной патологией с последующей разработкой двух прогностических моделей неразвивающейся беременности, подтвержденных ROC-анализом. Следует отметить, что автор в своем исследовании не указал, как можно интерпретировать и применять полученную модель оценки риска развития неразвивающейся беременности с описанием низкой, средней и высокой степени рисков данной патологии.

Шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор отражает результаты собственного исследования и сопоставляет их с имеющимися данными мировой литературы. В данной главе продемонстрировано глубокое авторское осмысление полученных результатов и научный подход в их интерпретации.

Диссертация отличается внутренним единством. Выводы и практические рекомендации основываются на результатах исследования и логично связаны с целью и задачами. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационного исследования и отражает полученные результаты и положения.

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

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме диссертации, определена программа исследования.

Участие автора в сборе материала, анализе клинико-лабораторных данных, а также анализе результатов, полученных протеомным анализом, ЭЛИ-П-тестом, статистической обработке полученных результатов и разработке математических моделей прогнозирования неразвивающейся беременности – 100 %.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 9 статей в журналах из перечня ВАК РФ или РУДН, 2 - в изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science.

Общая оценка работы положительная, имеется ряд замечаний, указанных в тексте отзыва, но принципиальных по диссертационной работе нет.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне. Полученные результаты имеют важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и патофизиологии. По степени актуальности, научной новизне и практической значимости, обоснованности выводов и практических рекомендаций полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата 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 №12 от 23.09.2019 г., а её автор, Хаддад Халид, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

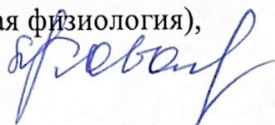
Директор Медицинского института,  
заведующий кафедрой патофизиологии  
и общей патологии

БУ ВО «Сургутский государственный  
университет»

доктор медицинских наук

(3.3.3. Патологическая физиология),

профессор



Коваленко Людмила Васильевна

Подпись профессора Коваленко Людмилы Васильевны «заверяю»

Учёный секретарь Учёного совета,

доктор биологических наук,

доцент



Козлова Виктория Викторовна

«16» 06 2023 г.

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1

Тел. (3462) 76-29-00; 76-29-14;

e-mail: [secretar@surgu.ru](mailto:secretar@surgu.ru)