

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
И.Ю. Коган
«10» июня 2023 года



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертационной работы Рамазановой Фатимы Умаровны на тему «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной диссертации. Охрана репродуктивного здоровья женщин неизменно остается одним из важнейших направлений современной медицины и приоритетом государственной политики Российской Федерации. В настоящее время по своей остроте и значимости одну из лидирующих позиций в акушерстве и гинекологии занимает проблема неразвивающейся беременности, которая далека от своего решения.

Самопроизвольный аборт является распространенным осложнением беременности. Около 20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются прерыванием в ранние сроки. Проблема невынашивания беременности имеет не только медицинское, но и большое социальное значение, так как оказывает влияние на репродуктивное здоровье и

психологическое благополучие женщины. По данным ВОЗ, частота регистрации неразвивающейся беременности (НБ) в сроках гестации до 22 недель достигает 15-20%, а в структуре репродуктивных потерь первого триместра доля НБ колеблется в пределах 40-85% (Радзинский В. Е. и соавт., 2021).

В последние десятилетия проведены многочисленные разноплановые исследования, направленные на изучение этиологии НБ, однако до настоящего времени у 20-40% пациенток причина репродуктивной потери остается невыясненной. Это направление научного поиска крайне актуально, поскольку четкое понимание этиологии и патогенеза может позволить в дальнейшем выбирать оптимальные персонифицированные схемы лечения пациенток, обеспечивать восстановление их репродуктивного потенциала и успешную реализацию последующей гестации. Наиболее часто в качестве основных причин НБ сегодня рассматривают хромосомные аномалии, инфекции, гормональные и иммунные нарушения, патологические состояния эндометрия, наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром (Романова О.А. и соавт., 2022; Траль Т.Г. и соавт., 2022, методические рекомендации МАРС «Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации», 2021г.). Однако, несмотря на множество теорий, единой концепции патогенеза этого заболевания до сих пор не существует.

Дефицит витаминов, нутриентов и микроэлементов в современных реалиях является проблемой, возведенной в ранг «пандемии XXI века». В последнее время активно изучается роль витамина D в акушерстве и гинекологии, а также в репродуктологии. Данное направление актуально и перспективно, как с позиции улучшения исходов лечения, так и в интересах профилактики повторных потерь беременности. В представленной диссертационной работе исследована роль недостаточности витамина D и ряда генетических факторов в генезе НБ, проведен анализ клинико-анамнестических данных с определением предикторов неразвивающейся

беременности, предложены воспроизводимые способы прогноза вероятности повторных потерь путем исхода последующей гестации в НБ. Профилактика повторных репродуктивных потерь при НБ в разрезе коррекции такого управляемого фактора риска репродуктивных потерь, как недостаточность или дефицит витамина D, представляет большой теоретический интерес, а также имеет прикладное значение для акушерства и гинекологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором получены приоритетные 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 клиничко-anamнестические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы НБ, на основании которых разработана математическая модель прогнозирования персонального риска повторных репродуктивных потерь.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Достоверность научных положений, выводов и обоснованность рекомендаций очевидны и не вызывают сомнений, так как исследование основано на достаточном объеме фактического материала и адекватно построенном дизайне. Статистический анализ и интерпретация результатов осуществлены с использованием современных методов обработки информации, предназначенных для клинических исследований, включая многофакторные методы и математическое моделирование.

В рамках диссертационного исследования описаны современные лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследований. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость. Использованы аппарат для

ультразвукового исследования «Voluson S8» фирмы «GE Healthcare» (США), жидкостной хроматограф Waters Acquity UPLC system (Milford, MA), набор реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (Синтол, Москва).

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из поставленных задач и полученных результатов на каждом этапе исследования, а также подтверждают положения, выносимые на защиту.

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).

Значимость для науки и практики полученных результатов. В диссертационной работе существенно расширены современные представления о патогенезе НБ. Доказана клинически значимая гипотеза взаимосвязи между низким сывороточным уровнем 25(OH)D и риском развития НБ в первом триместре беременности. Доказано сопряжение комплекса клинико-anamnestических, лабораторных, молекулярно-генетических факторов, негативно влияющих на прогрессирование маточной беременности.

Практическую значимость исследования подтверждает разработанная математическая модель прогнозирования персонального риска НБ, которую можно использовать для объективизации риска ранних репродуктивных потерь и оценки эффективности целенаправленных профилактических мер.

Определенную значимость полученных результатов для науки и практики представляет научное обоснование персонализированного, предиктивного комплексного подхода к ведению пациенток с НБ на ранних сроках гестации в анамнезе, основанного на доказанной гипотезе о патогенетическом вкладе дефицита витамина D в реализацию риска репродуктивных потерь. Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения таких пациенток.

Структура и оценка содержания работы. Диссертация изложена на 101 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 25 таблицами.

Список литературы включает 184 источника (28 из них - отечественных, 155 - иностранных), из которых 80% датированы не позднее, чем за 5 лет до публикации диссертации. Диссертация написана хорошим литературным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Оформление работы соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

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.

В обзоре литературы отражен современный взгляд на проблему репродуктивных потерь на ранних сроках беременности. Повествование представлено в дискуссионном стиле, отражены контраверсионные мнения исследователей по рассматриваемой проблематике. Особый акцент сделан на ассоциации недостаточности витамина D, полиморфных вариантов гена *VDR* и генотипов гена *MTHFR* с риском развития НБ, как перспективной для

подтверждения причины последней. Исходя из представленного обзора литературы, видно, что автор умеет анализировать данные научной литературы и не только в полном объеме владеет материалом по проблематике диссертации, посвящённой профилактике повторных репродуктивных потерь, но и смотрит на нее гораздо шире.

Вторая глава построена традиционно, в ней представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, описаны стандартные и специальные методы, используемые в исследовании, а также представлены методы статистической обработки полученного материала.

Третья глава посвящена клинической характеристике обследованных женщин. Дано подробное описание клинико-anamnestических особенностей изучаемой когорты. Проанализировано влияние каждого клинико-anamnestического фактора на риск развития НБ.

В четвертой главе подробно изложены результаты собственных исследований, направленные на выявление факторов риска НБ, представлены данные, полученные с использованием лабораторного и молекулярно-генетического методов исследования.

В пятой главе на основании дерева решений CHAID выделены рискованные классы НБ. Описана полученная с помощью метода бинарной логистической регрессии прогностическая модель вероятностного индивидуального риска НБ.

В обсуждении дан подробный анализ полученных соискателем результатов и их оценка с клинических позиций, а также проведено сопоставление с данными и мнением других авторов. Глава изложена в дискуссионном плане с корректными ссылками на литературные источники.

Диссертация является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленной цели, задачам и содержанию исследования. Проведенный

объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает полученные результаты. Однако, следует отметить, что в тексте автореферата не приведены первичные данные о взаимосвязи полиморфизма гена *MTRR* с потерей беременности (эти данные являются одним из факторов, лежащих в основе разработанного алгоритма).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

Целесообразно внедрение результатов работы в практическую деятельность других медицинских организаций и учреждений.

В плане научной дискуссии следует рассмотреть ряд вопросов:

1. С Вашей точки зрения может ли быть эффективной для профилактики репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе коррекция уровня витамина D во время уже наступившей беременности?
2. Какие дозы колекальциферола Вы считаете оптимальными и максимально допустимыми у беременных с недостаточностью и дефицитом витамина D?
3. В соответствии с положением 3, представленным в диссертационной работе, почему Вы считаете, что частота полиморфизма вариантов AG и GG гена рецептора витамина D, встречающаяся у 68,3% пациенток, является фактором риска репродуктивных потерь в первом триместре беременности?

4. Уточните, пожалуйста, почему при сравнении данных между спектром встречаемости изученных полиморфных вариантов генов и наличием дефицита витамина D, Вы не использовали корреляционный анализ (генотип-концентрация), а применили непараметрические критерии и разделили выборку на 4 небольшие группы?
5. Уточните, пожалуйста, на какие нормы Вы опираетесь в определении доли лиц с оптимальным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови в 6,7%?

Заключение. Диссертация Рамазановой Фатимы Умаровны «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности» является законченной самостоятельной выполненной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии, – выявление предикторов риска репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности и повышение эффективности их коррекции.

Диссертация Рамазановой Фатимы Умаровны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских 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 диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Рамазановой Фатимы Умаровны на тему «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности» обсужден на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» протокол №7 от 20 июня 2023 г.

Отзыв подготовлен:

Заведующий отделом гинекологии и эндокринологии,
профессор РАН,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

Ярмолинская
Мария Игоревна

Заведующий отделом геномной медицины,
доктор биологических наук (генетика 1.5.7)

Глотов
Андрей Сергеевич

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора Ярмолинской М.И. и доктора биологических наук Глотова А.С. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук,
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Пачулия
Ольга Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия 3
Тел. +7(812) 679-55-51 E-mail:iagmail@ott.ru

«20» июня 2023г.