

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Волкова Валерия Георгиевича на диссертационную работу Садыковой Гульнары Камильевны на тему: «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Садыковой Гульнары Камильевны «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов» посвящена актуальной и сложной проблеме современного акушерства – репродуктивным потерям, а именно рассмотрены эмбриональные и плодовые репродуктивные потери (невынашивание беременности, мертворождение, внематочная беременность). Также в контексте репродуктивных потерь изучены преждевременные роды.

Несмотря на высокую степень разработанности вопроса, нерешенным остается вопрос прогнозирования, а соответственно, и профилактики репродуктивных потерь, ввиду чего поиск инновационных методов расширения группы риска является чрезвычайно актуальным. Помимо традиционных вариантов определения риска с помощью метода логистической регрессии, внимание научного сообщества привлекают методы машинного обучения на основе пула данных с дальнейшей их конверсией в виде прогнозных моделей. Именно такие модели имеют большой практический потенциал ввиду возможности их представления в виде компьютерных программ и онлайн-калькуляторов. В настоящее время

эти методы достаточно широко используются в качестве «второго мнения» в диагностическом процессе. Большинство публикаций по изучению искусственных нейронных сетей посвящены диагностике и прогнозированию онкологических, нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета. Работы, посвященные возможностям искусственных нейронных сетей в диагностике и прогнозировании акушерских осложнений, посвящены преэклампсии и преждевременным родам. При этом авторы отмечают высокий потенциал метода и в отношении других нозологий, что требует дополнительного изучения.

Таким образом, диссертационное исследование Садыковой Г.К., имеющее цель совершенствовать диспансерное наблюдение беременных на основе разработки патогенетически обоснованной системы профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, является важным и актуальным на данном этапе развития акушерской науки.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Садыковой Г.К. заключается в расширении и уточнении представлений о патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерях и преждевременных родах.

Исследование позволило идентифицировать пороговые значения сывороточного уровня нутриентов и факторов плацентарного ангиогенеза, ассоциированных с повышением риска изучаемых форм репродуктивных потерь и преждевременных родов. С учетом полученных в ходе исследования данных о вкладе клинико-анамнестических факторов риска, уровня наиболее значимых нутриентов, уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза предложены математические модели индивидуального прогноза отдельно для каждого из вариантов эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь, а также для преждевременных родов, учитывая их общие патогенетические механизмы. Предложенная система прогностических моделей даст возможность акушеру-гинекологу выделить в популяции беременных группу риска и, как следствие, модернизировать клинические рекомендации по их

профилактике. Также предложены дополнительные факторы риска, включение которых позволит расширить группу риска, что обеспечит более высокую эффективность профилактических мероприятий.

Автором разработана программа наблюдения беременных, позволяющая снизить риск эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основе комплексной оценки клинико-анамнестических факторов риска, нутриентного статуса и уровня физической нагрузки. Представлены данные, демонстрирующие влияние нутриентов (витамин D, цинк, селен, магний, кальций, железо) на плацентацию посредством воздействия на экспрессию факторов ангиогенеза (плацентарный фактор роста, матриксные металлопротеиназы-2, -3 и нетрин-1), что подтверждает значение питания, как управляемого фактора риска акушерских осложнений.

Интерес представляет используемые автором методы представления данных, в том числе с использованием искусственного интеллекта. Так, на основе обучения нейронных сетей разработан онлайн-калькулятор, который может использоваться во время беременности и при преконцепционной подготовке с целью верификации группы риска. Также с помощью системы байесовских сетей доверия разработаны и опробованы новые прогнозные математические модели, основанные на определении лидирующих факторов в расчете индивидуального риска с учетом клинико-анамнестических факторов, уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза и нутриентного статуса. Данные модели реализованы в виде прототипа программного модуля. Таким образом, в результате проведенного исследования, стратегия превенции эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов рассматривается в аспекте репродуктивного континуума.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Цель исследования сформулирована четко, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах.

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется характером и объемом материала, адекватностью использованных методик. К исследованию привлечены современные клинико-лабораторные методы. Методологическая часть соответствует основным требованиям, предъявляемым к научному исследованию. Достоверность научных положений подтверждается обоснованным выбором корректных методов статистического анализа с применением современных пакетов прикладных программ.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации последовательно обсуждаются и обосновываются в тексте диссертационной работы, полностью соответствуют ее содержанию, сопровождаются качественным иллюстративным материалом.

Практическая значимость

По итогам проведенной работы сформулирован ряд перспективных мероприятий по обновлению имеющихся подходов к прогнозированию, профилактике эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на амбулаторном этапе, которые возможно использовать во время беременности и прегонцепционной подготовке. Представлены сведения о результативности оптимизации системы диспансерного наблюдения беременных при внедрении системы пренатальной диагностики преждевременных родов на основе комплексной оценки факторов риска и цервикометрии, которая реализуется на территории г. Перми с 2013 года, т.е. за 7 лет до введения в клиническую практику регламентированного приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Эффективность сформированной системы за время выполнения диссертационного исследования четко

прослеживается посредством анализа статистических данных, представленных в работе.

По результатам проведенного диссертационного исследования предложена индивидуальная программа ведения беременности, которая в дополнение к регламентированной клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» предполагает персонифицированный подход к подбору витаминно-минеральных комплексов, витаминов, микро-, макроэлементов и дозированию физической нагрузки. На примере 417 пациенток продемонстрирована эффективность предложенной программы. Таким образом, результаты проведенного исследования могут быть использованы при актуализации клинических рекомендаций по ведению беременности.

Несомненным достоинством работы являются приведенные диссертантом итоги верификации факторов риска акушерских осложнений у небеременных, что позволяет выделять и проводить работу по нивелированию управляемых факторов, а также рекомендовать к включению в программу репродуктивной диспансеризации определение факторов риска.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование построено по традиционной схеме, оформление соответствует требованиям ВАК. Работа изложена на 281 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение посвящено актуальности темы. Сформулированы цель и задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов четко отражены и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

Первая глава представлена обзором литературы, в котором подробно описан современный взгляд на репродуктивные потери, а также вероятные

факторы риска. Проведен анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных оценке образа жизни, как фактора риска развития акушерских осложнений. Также представлены данные о механизмах плацентарного ангиогенеза и роли отдельных факторов, нарушение нормальной продукции которых ведет к формированию плацентарной дисфункции. Всего использовано 362 источника, из них 100 отечественных и 262 – иностранных авторов.

Вторая глава отражает дизайн исследования, который включает четыре этапа. В ходе первого этапа проведено ретроспективное описательное продольное исследование динамики и структуры эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, а также основных демографических показателей. Вторым этапом выполнено когортное, наблюдательное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии, в ходе которого проведена оценка факторов риска четырех когорт: невынашивание беременности, внематочная беременность, мертворождение и преждевременные роды. Третий этап представлен описательным, проспективным, динамическим исследованием, смешанным по методологии, итогом которого явилась разработка и оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности. Заключительным, четвертым, этапом явилось одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии, в рамках которого проведено прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основании клинико-анамнестических факторов, сывороточного уровня микроэлементов, витаминов и факторов ангиогенеза. Подробно описаны применяемые методы обследования и статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты многолетней динамики и структуре эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов по данным Пермского края в сравнении с Российской Федерацией за период с 2010 по 2023 годы.

Четвертая глава посвящена комплексной оценке факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в I триместре беременности. Рассмотрены отдельно каждая из когорт. Дополнительно, с целью формирования единого подхода к превенции эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, проведено изучение факторов риска акушерских осложнений у небеременных женщин.

Пятая глава посвящена оценке обеспеченности рационов питания беременных макро- и микронутриентами, а также уровня их физической активности. По результатам этой работы сформирована и апробирована индивидуальная программа ведения беременности, которая в дополнении к регламентированному клиническими рекомендациям порядку наблюдения включала персонифицированные рекомендации по дотации витаминно-минеральных комплексов, витаминов, макро- и микронутриентов, а также дозированию физической активности. По итогу данного этапа работы представлены результаты эффективности предложенной программы (наблюдалось снижение частоты невынашивания беременности, сверххранних преждевременных родов, преэклампсии, задержке развития плода). У новорожденных определено более высокое значение баллов по шкале Апгар, а также снижение частоты перинатальной энцефалопатии, железодефицитной анемии и неонатальной гипербилирубинемии.

В пятой главе представлены результаты изучения плацентарного ангиогенеза у пациенток с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами. В частности, проведен анализ факторов ангиогенеза, а именно: матриксных металлопротеиназ -2, -3, нетрина-1 и плацентарного фактора роста, который демонстрирует общность их патогенетических механизмов. Также представлены данные о влиянии элементного статуса на экспрессию факторов ангиогенеза, на основе чего разработаны четыре модели наивного Байесовского классификатора для каждой из рассматриваемых когорт. Таким образом, полученные результаты

позволяют сформировать подход единого репродуктивного континуума формирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Понимание последовательности, очередности развития патологического состояния в континууме дает возможность на доклиническом этапе верифицировать группу риска и наиболее полно реализовать профилактические мероприятия.

В заключении проведено обсуждение полученных результатов, которые сопоставлены с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации актуальны и обоснованы. Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК. Основные положения диссертационной работы доложены на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, из них 26 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, 3 учебных пособия, получено свидетельство Роспатента на регистрацию базы данных, два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний к работе нет.

Для дискуссии предлагаются следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор нетрина-1, как фактора, характеризующего плацентарный ангиогенез?
2. Считаете ли Вы возможным и необходимым определение количественного профиля факторов плацентарного ангиогенеза в клинической практике?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Садыковой Гульнары Камильевны на тему: «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и

диспансерного наблюдения беременных путем разработки патогенетически обоснованной системы профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Диссертационная работа имеет важное лечебно-профилактическое значение. По актуальности избранной темы, цели, научной новизне, объему исследований, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и возможности практического использования полученных научных данных, диссертационная работа Садыковой Г.К. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции от 16.10.2024 г. № 1382 (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025 г.)), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой акушерства и гинекологии
Медицинского института
ФГБОУ ВО «Тульский государственный
университет» Министерства науки
и высшего образования
Российской Федерации

Волков Валерий Георгиевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волкова В.Г. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Тульский государственный
университет» Минобрнауки России

Лосева Людмила Ивановна

«30» октябрь 2025 г.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России
Адрес: 300012, Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92
Телефон: +7 (4872) 35-34-44
E-mail: info@tsu.tula.ru

Председателю
диссертационного совета
21.2.005.07
на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России
профессору
А.Р. Бабаевой _____

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Уважаемая Аида Руфатовна!

Настоящим подтверждаю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Садыковой Гульнары Камильевны на тему «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

О себе сообщаю: Волков Валерий Георгиевич

Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация: 14.00.01 Акушерство и гинекология; 05.13.01 – системный анализ, управление и обработка информации

Ученая степень, ученое звание: доктор медицинских наук, профессор

Место работы, подразделение и должность: заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет».

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. Даю своё согласие на сбор, обработку и хранение моих персональных данных в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации. О месте и дате защиты информирован.

Дата «15» сентября 2025 г.

Волков Валерий Георгиевич

Подпись Волкова Валерия Георгиевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Тульский государственный университет»
Минобрнауки России

«15» сентября 2025 г. Лосева Людмила Ивановна

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России
Адрес: 300012, Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92
Телефон: +7 (4872) 35-34-44
e-mail: info@tsu.tula.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» **Волков Валерий Георгиевич** назначен официальным оппонентом по диссертационной работе Садыковой Гульнары Камильевны на тему: «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология ДС 21.2.005.07, действующего на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400066, г. Волгоград, пл. Павших борцов, зд.1; тел. (8442)38-50-05; эл. почта: post@volgmed.ru; <http://www.volgmed.ru>).

Полное и сокращенное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»
Местонахождение	РФ, г. Тула
Почтовый адрес	300012, Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92
Телефон	+7 (4872) 35-21-55
Адрес электронной почты	info@tsu.tula.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	https://tulsu.ru/
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Волков Валерий Георгиевич Доктор медицинских наук Профессор
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы	1. Замаховская, Л.Ю. Оптимальный уровень витамина D как проблема современности / Л.Ю. Замаховская, С.В. Хабаров, В.Г. Волков // Медицинский алфавит. – 2024. – № 4. – С. 63-67. 2. Волков, В.Г. Мертворождение и задержка роста плода / В.Г. Волков, М.В. Кастор // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – №1 (17). – С. 104-114. 3. Волков, В.Г. Современные взгляды на

	проблему классификации и определения причин мертворождения / В.Г. Волков, М.В. Кастор // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – №3 (20). – С. 29-34. 4. Хабаров, С.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / С.В. Хабаров, К.А. Хадарцева, В.Г. Волков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. №5 (20). – С. 45-53. 5. Волков, В.Г. Современные возможности прогнозирования преждевременных родов / В.Г. Волков, О.В. Чурсина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – С. 30-35. 6. Волков, В.Г. Факторы риска ранних потерь беременности / В.Г. Волков, Ахильгова З.С. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – С. 66-72.
--	---

Согласен на оппонирование диссертации, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России.

Согласен на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор



В.Г. Волков

Подпись Волкова Валерия Георгиевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

«Тульский государственный университет»

Минобрнауки России



Л.И. Лосева

«15» сентября 20

Данные об организации официального оппонента:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет»

300012, Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92

+7 (4872) 35-21-55

info@tsu.tula.ru