

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Мальцевой Ларисы Ивановны о диссертационной работе Садыковой Гульнары Камильевны на тему:

«Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации.

Актуальность диссертационного исследования Садыковой Гульнары Камильевны на тему «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов» не вызывает сомнений. Изучаемые категории репродуктивных потерь (невынашивание беременности, внематочная беременность, мертворождение), а также преждевременные роды относят к плацентоассоциированным осложнениям беременности. Физиологическое течение ранних сроков гестации зависит от множества факторов: генетической состоятельности эмбриона, наличия иммунологической толерантности по отношению к организму матери, гормонального баланса, полноценности работы рецепторного профиля эндометрия, анатомического строения матки, а также экзогенных факторов. Основы плацентарной дисфункции закладываются еще в I триместре беременности. В качестве пускового механизма данного осложнения рассматривают нарушение взаимодействия инвазивного трофобласта и материнских факторов, приводящее к неполноценной трансформации спиральных артерий, нарушению кровоснабжения трофобласта в виде чередования ишемии и реперфузии, патологии созревания ворсинчатого дерева, а также генерализации оксидативного стресса.

Становление маточно-плацентарного кровотока является одним из ключевых этапов I триместра. Для обеспечения максимального поступления

кислорода к развивающемуся плоду, происходит ремоделирование спиральных артерий, что минимизирует влияние материнских вазоконстрикторных факторов. Brosens I.A. предложил понятие «гестационная перестройка», чтобы подчеркнуть, что описанные изменения являются частью нормально протекающей беременности. Неполноценная гестационная трансформация спиральных артерий в первую очередь обусловлена недостаточной инвазией вневорсинчатого трофобласта, что ведет к формированию плацентарной дисфункции, основным патогенетическим механизмом которой является инверсия плацентарного ангиогенеза. Снижение функциональной активности клеток трофобласта приводит к нарушению про- и антиангиогенных сосудистых факторов, что нарушает процессы созревания ворсинчатого дерева и ангиогенеза, что сопровождается снижением синтеза плацентарных факторов роста, препятствуя развитию компенсаторных реакций в плацентарной ткани. Таким образом, наиболее перспективным направлением в стратегии превенции плацентоассоциированных осложнений беременности является изучение факторов, влияющих на качество плацентарного ангиогенеза.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Садыковой Гульнары Камильевны на тему «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов» является чрезвычайно актуальным, представляет интерес в теоретическом плане и имеет прикладное значение.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны. Это подтверждается логикой дизайна исследования, достаточный по объему выборкой пациенток, а также использованием современных высокоинформативных методов исследования, позволяющих выявить и доказать необходимые закономерности.

Автором проведено научное исследование, включающее 4 этапа. I этап представлен в виде ретроспективного описательного продольного исследования динамики и структуры эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, а также основных демографических показателей. Также автор представляет результаты среднесрочного прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, численность женского населения репродуктивного возраста, что доказывает актуальность проведенного исследования. II этапом проведена оценка факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основе анализа 10075 случаев законченных беременностей, в ходе которого проведено ранжирование достоверно значимых факторов риска и разработан онлайн-калькулятор с использованием метода обучения нейронных сетей. Важным аспектом данного этапа работы явилось проведение описательного одномоментного исследования изучения факторов риска акушерских осложнений у небеременных женщин (382 амбулаторные карты пациенток, обратившихся в женские консультации по поводу гинекологических заболеваний), что позволяет рассматривать потенциал работы с точки зрения сохранения репродуктивного потенциала на популяционном уровне. На III этапе проведено описательное, проспективное, динамическое исследование, смешанное по методологии, в ходе которого разработана и проведена оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности, основанной на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов (наблюдение двух групп беременных: I группа – 417 женщин, дополнительно к базовому спектру обследования проведена оценка фактического питания и физической активности, по результатам чего предложена индивидуальная программа ведения беременности; II группа – 394 женщины, проходивших рутинное наблюдение в условиях женской консультации). И заключительным, IV этапом работы выполнено одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии,

целью которого представлена разработка прогностных моделей эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основании клинико-анамнестических факторов, сывороточного уровня микроэлементов, витаминов и факторов ангиогенеза (обследовано 184 женщины после родов/ прерывания беременности).

Группы и когорты на каждом этапе исследования включали достаточную выборку пациенток. Следует отметить адекватный выбор статистического анализа данных представлена разнообразными современными методиками, в том числе с использованием инструментов искусственного интеллекта, что в итоге позволило автору реализовать поставленные задачи и цель исследования, разработав новое техническое решение по прогнозированию эмбриональных, плодовых потерь и преждевременных родов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет внутреннее единство, отраженное в положениях, выносимых на защиту. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, концептуально обоснованы, подтверждены фактическим материалом и обобщают результаты, полученные в ходе исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», п. 9 «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология».

Научная новизна исследования. Научная новизна исследования несомненна. Автором получены принципиально новые данные, дополняющие

существующие представления о патогенетических механизмах, факторах риска и предикторах формирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Представлены убедительные данные о значении особенностей питания и физической активности беременных в аспекте влияния их на плацентарный ангиогенез. Обновлено сведения о распространенности нутриентных дефицитов в популяции беременных на основе оценки фактического питания. Актуализированы данные о значении факторов ангиогенеза в патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Представлена информация о взаимосвязи плацентарного ангиогенеза с уровнем таких элементов, как цинк, селен, витамин D, магний, кальций, железо. Впервые изучена роль нетрина-1 как маркера дефекта плацентации. Показано сходство патогенетических процессов эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, в основе которых лежит инверсия плацентарного ангиогенеза, что позволяет рассматривать нутриентные дефициты как управляемый фактор риска плацентаассоциированных осложнений беременности, в том числе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Значимость полученных результатов для науки и практики. В результате проведенного исследования обоснована целесообразность методологического учета эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь. Интересен подход рассмотрения преждевременных родов в аспекте репродуктивных потерь ввиду того, что они могут служить резервом для их снижения.

Значимость исследования заключается в существенном расширении и углублении современных представлений о патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, что было реализовано изучением особенностей экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза и управляемых факторов, влияющих на них.

Практическому здравоохранению предложена индивидуальная программа ведения беременных, которая дополняет рутинный подход в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» включением персонафицированных рекомендаций по нутриентной поддержке и физической активности. Кроме того, программа включает дополнительный инструмент в виде онлайн-калькулятора для выделения группы риска.

Результаты работы внедрены в медицинские учреждения: женские консультации ГБУЗ ПК ГКП № 2, ГБУЗ ПК «ГКБ им. С. Н. Гринберга», ГБУЗ ПК «Краснокамская городская больница», акушерское физиологическое отделение № 2 ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликовано 35 научных работ, в том числе 26 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Издано 3 учебных пособия, получено свидетельство Роспатента на регистрацию базы данных, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Результаты исследования доложены на научных конференциях и конгрессах.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа Садыковой Гульнары Камильевны построена традиционно, изложена на 281 странице печатного текста и состоит из введения, обзор литературы, материалов и методов исследования, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения, а также списка сокращений и литературы (100 отечественных и 262 иностранных). Работа иллюстрирована 49 таблицами и 65 рисунком, что облегчает восприятия изложенного материала. Работа написана хорошим литературным языком, имеет четкую структуру и логическую последовательность. Оформление автореферата и диссертации соответствует требованиям ВАК РФ.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, четко формулирует цель и задачи. В этом разделе кратко представлены методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту. Приводятся сведения об апробации результатов и их внедрении в практику, включая выступления с докладами на конференциях и семинарах.

В обзоре представлен современный взгляд на изучаемую проблему, которая отражает широкую эрудицию автора в данном вопросе. Подробно рассмотрены клинико-анамнестические факторы риска, Автором подробно отражены имеющиеся данные о патогенетических механизмах развития плацентоассоциированных осложнений беременности, роли факторов плацентарного ангиогенеза и нутриентов в формировании плацентарной дисфункции. Представлены современные возможности прогнозирования каждого изучаемого гестационного осложнения (невынашивание беременности, внематочная беременность, мертворождение и преждевременные роды). Обзор завершается кратким резюме и перспективные аспекты проблемы.

Во второй главе подробно описаны дизайн, изучаемый контингент, материалы и методы проведенного исследования, а также представлены способы статистической обработки данных.

В третьей главе приведен подробный анализ многолетней динамики и структуры эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, проведенный на основе официальных статистических данных по Пермскому краю в сравнении с Российской Федерацией. Особенностью работы явилось представление результатов среднесрочного прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, а также промежуточные результаты реализации прогноза, что можно использовать, как инструмент для оценки эффективности реализуемых профилактических мероприятий.

В четвертой главе представлены результаты комплексной оценки факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и

преждевременных родов в I триместре беременности, на основе которой с помощью метода обучения нейронных сетей разработан онлайн-калькулятор, позволяющий верифицировать группу высокого риска для своевременного планирования профилактических мероприятий

В пятой главе дан подробный анализ питания беременных и уровне их физической активности, результаты которого могут быть представлены, как пилотный этап популяционного уровня. Полученные результаты позволили разработать и апробировать индивидуальную программу ведения беременности, основанную на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов, в дополнение к действующим клиническим рекомендациям, которая продемонстрировала эффективность посредством снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов. Предложенная программа может служить основой для верификации группы риска в общей популяции, а также рассматриваться в качестве преконцепционной подготовки пациенток с эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в анамнезе.

Шестая глава содержит данные о влиянии элементного статуса на продукцию факторов ангиогенеза. Результаты проведенного исследования позволили разработать новые прогностические модели эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают основные результаты работы и имеют большое значение для практического здравоохранения. Список литературы включает достаточное количество отечественных и зарубежных источников последних лет, соответствующих теме диссертации. Замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Ознакомление с диссертацией свидетельствует о личном вкладе автора в выполненное исследование, от забора материала и систематизации данных, до их статистического анализа и подготовки публикации к печати.

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 26 статей в журналах и изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ при Минобрнауки РФ, 20 – в относящихся к категориям К1 и К2. Издано три учебных пособия, получено свидетельство Роспатента на регистрацию базы данных №2021621285 от 17.06.2021, два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Индекс Хирша составляет 12.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Общая оценка работы положительная.

При рассмотрении диссертационной работы возник ряд вопросов, в качестве дискуссии:

1. В Вашей работе оценивалась значимость обеспеченности женщин только эссенциальными микроэлементами, но как же токсические, например, свинец и стронций. Ведь их избыток способен препятствовать всасыванию полезных микроэлементов и, возможно вместо дотации нужна детоксикация?
2. Какой процент обследованных женщин имели дефицит витамина D? Можно ли всем беременным с недостаточностью и тем более дефицитом витамина D рекомендовать профилактическую дозу 1000 МЕ, поскольку других рекомендаций в работе нет.
3. Какой из статистических методов в Вашем исследовании позволяет доказать зависимость одного фактора от другого, а не просто их связь?

Заключение. Диссертационная работа Садыковой Гульнары Камильевны на тему: «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи – совершенствованию диспансерного наблюдения беременных путем разработки патогенетически

обоснованной системы профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Полученные результаты имеют большое значение для акушеров-гинекологов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Садыковой Гульнары Камильевны полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ 25 января 2024 г. № 62), автор Садыкова Гульнара Камильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Мальцева Лариса Ивановна

Подпись д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Мальцевой Ларисы Ивановны удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор



Чеботарева Татьяна Александровна



«__10__» октября _____ 2025 г.

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштары, д. 11. Тел: +7(843)2676152; e-mail: ksma.rf@kgma.info

Председателю диссертационного совета
21.2.005.07

доктору медицинских наук, профессору
А.Р. Бабаевой

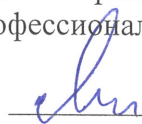
(400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. Диссертационный совет)

Я, Мальцева Лариса Ивановна, выражаю свое согласие выступить официальным оппонентом по диссертации Садыковой Гульнары Камильевны на тему: «Патогенетические основы и возможности прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Подтверждаю, что не являюсь государственным (муниципальным) служащим, выполняющим работу, которая влечет за собой конфликт интересов, способных повлиять на принимаемые решения по вопросам государственной научной аттестации, членом Комиссии, членом экспертных советов ВАК, членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите, научным консультантом соискателя ученой степени, соавтором соискателя ученой степени по опубликованным работам по теме диссертации, а также работником (в том числе работающим по совместительству) организаций, где выполнялась диссертация или работает соискатель ученой степени, его научный консультант, а также где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

В соответствии с Положением о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 № 1093, Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

 /Мальцева Лариса Ивановна/

« 11 » сентября 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Мальцевой Ларисы Ивановны
удостоверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор  /Чеботарева Татьяна Александровна/

« 11 » сентября 2025 г.



Сведения о Мальцевой Ларисе Ивановне, докторе медицинских наук, профессоре, выступающем официальным оппонентом по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук 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

1	Фамилия, имя, отчество	Мальцева Лариса Ивановна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.01 Акушерство и гинекология
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	Адрес: 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. Тел: +7(843)2676152 E-mail: ksma.rf@kgma.info https://kgma.info/sveden/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Клинические рекомендации МАРС. В.Е. Радзинский, М.Д. Андреева, Н.В. Артымук, Л.И. Мальцева [и др.] Москва, 2021. 2. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов / И.И. Баранов, В.В. Дорофеев, И.Е. Зазерская, Л.И. Мальцева [и др.] Санкт-Петербург, 2020. 3. Мальцева, Л.И. Реалии и перспективы применения витамина D в сохранении репродуктивного здоровья женщин / Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова, Е.Ю.

	Юпатов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 174-181. 4. Мальцева, Л.И. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева, Т.Г. Денисова, Ю.В. // Гарифуллова Практическая медицина. – 2020. – №2 (18). – С. 12-20. 5. Захарова, И.Н. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Л.И. Мальцева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – №3 (3). – С. 174-181.
--	--

В соответствии с Положением о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 № 1093, Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
КТМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Мальцева Лариса Ивановна

Подпись д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии
КТМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Мальцевой Ларисы Ивановны удостоверяю.
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор
Чеботарева Татьяна Александровна

« 11 » 09 2025 г.

