

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Хизроевой Джамили Хизриевны на диссертационную работу Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время одной из сложнейших медико-социальных проблем мирового масштаба является ожирение. В связи с резким увеличением заболеваемости ожирением во всех развитых странах в последние годы возникли основания для углубленных исследований патогенеза этого клинического синдрома. Общеизвестным является тот факт, что ожирение – это системное провоспалительное нарушение. Триггером хронического воспаления являются провоспалительные цитокины, которые секретируются адипоцитами и приводят к активации макрофагов в жировой ткани. Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и преадипоцитами, приводя к дальнейшему увеличению секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ , усугубляя провоспалительный статус в разных органах и тканях.

Особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при ожирении. Несмотря на значимое количество исследований, посвященных изучению факторов риска и патогенетических механизмов развития тромбоэмболических осложнений у пациенток с ожирением, проблема выявления причин и способов коррекции нарушений окончательно не решена и требует дальнейшего изучения. При этом ежегодно увеличивающийся процент лиц с ожирением среди женщин репродуктивного возраста ставит новые задачи по оптимизации их подготовки к беременности, проведению профилактики тромбогеморрагических осложнений во время беременности, родоразрешению и в послеродовом периоде.

Целью диссертационной работы являлось выявление клинико-лабораторных особенностей течения беременности и факторов риска развития акушерских осложнений у женщин с ожирением, генетическими и приобретёнными формами тромбофилии для обоснования подходов к прогнозированию неблагоприятных исходов гестации.

Поставленные задачи ориентированы на решение важных медицинских вопросов, что имеет существенное значение как для улучшения клинической практики, так и для обеспечения здоровья будущих поколений, подтверждая высокую актуальность темы диссертационного исследования.

Таким образом, научно-исследовательская работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением» представляет собой особый интерес. Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений, имеет как научную, так и практическую значимость.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа М.М. Мухтаровой построена на достоверном первичном материале, является клиническим исследованием, соответствует общепринятым этическим принципам. Диссертантом собран и проанализирован достаточный клинический материал, проведено анкетирование 252 беременных женщин фертильного возраста, поступивших на стационарное лечение в ГБУ РД «Родильный дом №2 им. Р.А. Каримова». Выборка пациентов является достаточной для достижения заявленных целей и задач исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения, использованы современные статистические подходы к анализу данных. Результаты исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, рисунками, схемами, приложениями. Автором проведен тщательный анализ медицинской литературы, выполнено сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных публикаций.

Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, грамотно, научно обоснованы и аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования, имеют неоспоримую научно-практическую значимость.

В проведенном исследовании представлены и проанализированы данные комплексной оценки гестационного периода у женщин, чьи беременность завершилась неблагоприятным перинатальным исходом.

Статистические данные, полученные при обработке клинического материала, подтверждают научные положения, выводы и рекомендации. Автор сопоставил свои результаты с данными мирового опыта по изучению проблем нарушения свертываемости крови и ожирения, что обосновывает сформулированные положения работы, основанные на значительной теоретическо-практической базе проведенного исследования.

Диссертантом был разработан оригинальный способ прогнозирования гестационных осложнений у женщин с ожирением и генетическими и приобретенными формами тромбофилии. Это позволило персонифицировать

подход к ведению беременности у женщин группы высокого риска и улучшить перинатальные исходы, что подтверждено актами внедрения в клиническую практику и учебно-методическую работу. Обработка данных проводилась с помощью современных статистических программ, что свидетельствует о высокой значимости полученных результатов. Результаты проведенного диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 - в журналах, индексируемых Scopus и в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования России, 1 патент на изобретение.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность и новизна научных положений обеспечена достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок на каждом этапе, с соблюдением принципов доказательной медицины, информативностью методов обследования и адекватными статистическими методами обработки полученных данных. Сформулированные в диссертационной работе выводы и рекомендации обоснованы, построены на основании полученных на разных этапах исследования результатов и логически завершают работу.

Впервые изучена распространенность генетических и приобретенных форм тромбофилии у беременных Республики Дагестан с ожирением, а также проанализированы особенности распределения генетических форм тромбофилии среди различных этнических групп региона. Полученные результаты расширяют представления о роли этнических факторов в формировании тромботической предрасположенности и особенностях течения беременности у женщин группы высокого риска. Это создает предпосылки для совершенствования подходов к прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток с учетом выявленных факторов риска.

В ходе исследования выявлена этноспецифичная структура распределения мутации гена фактора V (FV Leiden) среди обследованных пациенток. Установленная высокая частота данной мутации в отдельных этнических группах может свидетельствовать о повышенной генетической предрасположенности к тромботическим осложнениям. Полученные данные подчеркивают целесообразность проведения молекулярно-генетического обследования у женщин группы высокого риска с целью раннего выявления наследственных форм тромбофилии и персонализации тактики ведения беременности.

Впервые определены уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и лептина у беременных с сочетанием ожирения и тромбофилии. Показано, что одним из патогенетических звеньев развития акушерских

осложнений при ожирении и тромбофилии является повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркера жирового метаболизма — лептина. В ходе исследования установлено, что повышение уровня лептина преимущественно ассоциировано с наличием ожирения. Медианные значения лептина у пациенток с ожирением при наличии и отсутствии тромбофилии статистически значимо не различались, тогда как у женщин без ожирения концентрация лептина соответствовала нормативным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лептин отражает преимущественно метаболический компонент ожирения и не демонстрирует дополнительного повышения при сочетании с тромбофилией. Это позволяет рассматривать лептин как маркер метаболических нарушений, а не как самостоятельный патогенетический фактор развития акушерских осложнений в исследуемой когорте пациенток. Установлена связь между изменением уровня лептина и такими осложнениями беременности, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия и плацентарная недостаточность. Так, при гестационном сахарном диабете уровень лептина, секретируемого жировой тканью и скелетной мускулатурой беременной, значительно увеличивался.

Разработана шкала оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением, что позволяет выделить группы женщин, у которых беременность и роды могут осложниться неблагоприятными исходами при каждом факторе риска и получить суммарное выражение действия этих факторов, также определить направленность лечебных и профилактических мероприятий и наметить оптимальный срок и способ родоразрешения.

Вопросы, затрагиваемые в научном исследовании Мухтаровой М.М., актуальны и значимы как для науки, так и для клинической практики, так как именно оптимизация ведения беременности и улучшение исходов родов у женщин с ожирением и генетическими и приобретенными формами тромбофилии остаются крайне важными, и зачастую нерешенными проблемами на сегодняшний день. Результаты диссертационной работы доказали прогностическую и диагностическую ценность разработанной прогностической шкалы риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с ожирением и тромбофилией, которая позволяет снизить частоту осложнений гестации и улучшить перинатальные исходы.

На основании полученных результатов исследований разработаны критерии прогноза развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением и тромбофилией в анамнезе.

В результате выполнения работы предложена шкала оценки риска осложнений беременности и практический алгоритм ведения беременных женщин с повышенной массой тела в сочетании приобретенной и генетической формами тромбофилий.

Полученные результаты могут быть применены в акушерско-гинекологической практике:

1. Практическое здравоохранение: результаты исследования будут использованы в акушерско-гинекологических отделениях, стационарах и перинатальных центрах.

2. Медицинская наука: научные статьи – в центральной периодической печати, в материалах конференций, в местных сборниках научных работ.

3. Учебная практика: использование учебно-методических рекомендаций, пособий и монографий для студентов, врачей-ординаторов.

Результаты диссертационной работы могут использоваться в учебных процессах: направление подготовки (специальности) – 31.05.01 Лечебное дело, дисциплина «Акушерство и гинекология»; направления подготовки (специальности) – 3.1.19 Эндокринология, 3.1.28 Гематология.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 134 страницах печатного текста, содержит 20 таблиц и 17 рисунков. Библиографический указатель включает 204 источника литературы, из них 53 отечественных и 151 иностранных авторов.

Во введении четко определены актуальность темы, цель, задачи исследования положения, выносимые на защиту. Цель диссертационной работы сформулирована корректно и четко, соответствует названию и отражает суть проведенного исследования. Задачи представлены и выстроены логично, полностью соответствуют цели научной работы. Представленный материал всех глав структурирован и соответствует поставленным задачам исследования.

В первой главе («Обзор литературы») представлен анализ отечественных и зарубежных работ, на основе которых приводятся данные о современном состоянии рассматриваемой проблемы.

Во второй главе («Материалы и методы») представлен дизайн исследования, этапы его выполнения, характеристика исследуемых клинических групп, критерии включения и исключения, применяемые при формировании групп на каждом этапе, клиничко-anamnestические, лабораторные и специальные методы, применяемые при обследовании пациенток на современном уровне, а также методы статистической обработки данных.

В третьей главе дано подробное клиническое описание пациенток основной и контрольной групп. Проведена оценка состояния их репродуктивной системы в зависимости от этнической принадлежности пациенток исследованных групп. Автором выявлено, что основная масса тромбофилических состояний у обследованных пациенток обеих групп была обусловлена наследственными тромбофилиями, тогда как доля АФС

составляла лишь от 1,4% до 4,4% у пациенток исследованных групп. Среди генетических тромбофилий у всех представительниц обследованных этносов среди причин тромбофилий превалировал полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675), остальные исследованные мутации выявлялись реже. Необходимо отметить, что мутация F5 Leiden-F5 (1691 G>A) статистически значимо чаще встречалась среди представительниц даргинской национальности по сравнению с другими этногруппами. Гетерозиготные полиморфизмы встречались чаще гомозиготных.

В главе «Обсуждение результатов» автор обстоятельно представила анализ данных настоящего исследования и сопоставление их с результатами других исследователей, обосновывает выводы и основные положения проведенных исследований. Диссертант еще раз подчеркивает актуальность выбранной темы. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы. Важное значение имеют практические рекомендации, необходимость внедрения которых в клиническую практику не вызывает сомнений.

В заключении автором проведено сравнение полученных в ходе диссертационного исследования результатов с данными российских и зарубежных авторов.

Основные положения исследования, выносимые на защиту, вытекают из его содержания, адекватны поставленной цели и задачам исследования. На защиту соискателем вынесено четыре положения, и все последующее изложение собственных исследований четко и последовательно раскрывает каждое из них. Выводы соответствуют содержанию работы и поставленным задачам, а практические рекомендации являются логическим завершением проведенного исследования.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, этапы и результаты научной работы, выводы и практические рекомендации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Мухтаровой Мадины Мухтаровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Она представляет собой законченный научный труд, изложена логично и последовательно, материал представлен в научном стиле, доступным для понимания языком, иллюстрирован таблицами и рисунками. Основными достоинствами работы являются ее актуальность, глубокий анализ как литературных, так и собственных данных, большой объем выполненных исследований, использование качественного статистического аппарата, важное практическое значение полученных результатов. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации и ее оформлению

нет. Автореферат изложен на 24 страницах, полностью отражает результаты, выводы, положения и рекомендации диссертации. Работу оцениваю положительно. Считаю целесообразным, в качестве научной дискуссии получить разъяснения по нижеперечисленным вопросам уточняющего характера:

1. Как Вы считаете, являются ли выявленные изменения преимущественно следствием метаболических нарушений при ожирении или же тромбофилия может рассматриваться как дополнительный фактор, усиливающий воспалительную активацию и тем самым повышающий риск акушерских осложнений?

2. В диссертационной работе разработана шкала оценки риска осложнений беременности у женщин с ожирением и тромбофилией. Как Вы считаете, какие из факторов, включённых в разработанную Вами шкалу риска, обладают наибольшей прогностической значимостью и могут использоваться в клинической практике как наиболее ранние предикторы неблагоприятного течения беременности?

3. Насколько оправдано широкое генетическое тестирование у беременных?

### **Заключение о соответствии диссертации**

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной лично автором. В работе содержится решение актуальной научной задачи, связанной с оптимизацией ведения беременности и родов при сочетании ожирения и тромбофилий.

Полученные результаты имеют научную новизну и практическую значимость, расширяют представления о патогенетических механизмах акушерских осложнений у женщин группы высокого риска и могут быть использованы в клинической практике.

По актуальности темы, объёму выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением» полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства №842 от 24.09.2013 г. с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мухтарова Мадина Мухтаровна

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и перинатальной медицины  
Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет).  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Хизроева Джамиля Хизриевна

Согласна на обработку персональных данных

« 12 » 03 2026г.



Адрес учреждения:  
119991 г. Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая д.8, стр 2  
Телефон: +7 (495) 609-14-00  
e-mail: [rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru), [sechenov.ru](http://sechenov.ru)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).