

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента **Палиевой Натальи Викторовны** на диссертацию Макаровой Елены Леонидовны «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

### **Актуальность темы исследования**

Увеличение количества людей с повышенной массой тела наблюдается повсеместно, включая женщин репродуктивного возраста - каждая третья с избытком массы тела, каждая четвертая - с ожирением. Эти женщины имеют высокий риск соматической патологии и акушерско-гинекологических заболеваний: потери беременности, развитие гестационного сахарного диабета, преэклампсии и ее осложнений, венозной тромбоэмболии, индуцированных родов, оперативного родоразрешения, послеродовой инфекции. Есть проблемы и на этапе грудного вскармливания, которое им гораздо сложнее инициировать и поддерживать. У детей, матери которых страдали ожирением во время беременности, повышен риск врожденных аномалий, недоношенности, неонатальной заболеваемости и смертности. В России, в последнее время, наблюдается негативная тенденция - рост числа беременных с нарушением углеводного и жирового обмена, как, впрочем и по всему миру. Известно, что у женщин с ожирением в случае гестационных перестроек еще больше прогрессирует гормональный дисбаланс в жировой ткани, затрагивая биохимию и нарушая взаимосвязи адипоцитокинов, жирорастворимых витаминов, некоторых минералов и белков, их транспортирующих, и др. На этом фоне происходит активация перекисного окисления липидов, нарастает дисфункция эндотелия, что может выражаться в акушерских и перинатальных осложнениях. В настоящем ведется активный поиск ранних маркеров этих нарушений, разрабатываются алгоритмы ведения беременных с ожирением и пока ответов нет. Одним из интересных и перспективных направлений является изучение патобиохимических путей взаимодействия адипокинов и витамина D, по сути стероидного гормона, у беременных с нарушением жирового обмена. Понимание потенциальных механизмов формирования ожирения у молодых женщин, поиск перспективных диагностических и прогностических матриц гестационной

дезадаптации у них, разработка эффективных стратегий ведения являются крайне актуальными вопросами. Следуя чему, тема диссертационной работы Макаровой Елены Леонидовны весьма актуальна и перспективна для решения медико-социальных, демографических задач в регионах и на федеральном уровне в целом.

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

Диссертационная работа Макаровой Е.Л. выполнена на кафедрах: акушерства и гинекологии №1 в рамках комплексных тем научных исследований (номер государственной регистрации - 121040500255-5) и кафедре биологической химии (номер государственной регистрации - 121040600128-1) ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (ректор - д.м.н., профессор Благоданова А.С.), что подтверждает значимость проведенных исследований для науки и практического здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования Макаровой Елены Леонидовны вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки): п. 2. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; п. 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику; п. 6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые изучены в разные сроки беременности женщин с ожирением уровни адипокинов, холекальциферола, использованы расчетные коэффициенты отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к

растворимым рецепторам лептина, индекс свободной фракции меди. У беременных с ожирением в сыворотке крови определен дисбаланс адипокинов и впервые предложен ранний маркер формирования плацентарной недостаточности у пациенток с андронидным типом ожирения (индекс отношения лептина к адипонектину равный или более 5, рассчитанный в первом триместре беременности). Разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности (патент №2738708 RU). Впервые разработан способ раннего прогноза макросомии плода у пациенток с андронидным типом ожирения, основанный на определении в первом триместре беременности содержания лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови с дальнейшим расчетом прогностического индекса свободного лептина, показатель которого больше или равный 500 указывает на риск формирования макросомии (патент №2779994 RU). Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андронидным ожирением в первом триместре беременности (патент №2686069 RU), где риск устанавливается при дефиците 25-гидроксихолекальциферола и уровне адипонектина менее 10 мкг/мл. Также предложен способ прогнозирования задержки роста плода в первом триместре беременности у пациенток с ожирением по расчетному проценту свободной фракции меди более 25% (патент №2785904 RU). Впервые разработаны, внедрены и оценены программы прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации для пациенток с ожирением.

Исходя из этого, полученные диссертантом результаты отличаются несомненной новизной и демонстрируют новый взгляд на проблему прогнозирования и профилактики акушерских осложнений у беременных с ожирением.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Теоретическое значение представленного диссертационного исследования заключается в научном обосновании влияния прогностических факторов риска на развитие плацентарной недостаточности, макросомии,

недостаточного роста плода, гестационного сахарного диабета, наиболее значимые из которых легли в основу прогностических моделей риска формирования и реализации данных акушерских осложнений.

Автором научно обоснована роль дисбаланса адипокинов и дефицита витамина D<sub>3</sub> в патогенезе ожирения и связанных с ним акушерских осложнений, что позволяет по-новому оценить эти патологические процессы. Пороговые значения индексов, отражающих дисбаланс адипокинов (отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к растворимым рецепторам лептина), низкий уровень адипонектина (менее 10 мкг/мл), дефицит витамина D - использованы в прогностических моделях риска реализации неблагоприятных акушерских исходов. Это поможет создать научную базу для ранней диагностики, профилактики, своевременного родоразрешения и снизит риски для здоровья матери, плода и в последующем новорожденного.

Разработанные модели прогнозирования и программы профилактики легли в основу двухэтапного алгоритма снижения риска возникновения гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, нарушений массо-ростовых характеристик плода (макросомии или недостаточного роста), предложенного для практического применения в амбулаторном и стационарном звене системы родовспоможения, позволяющие выделить группы высокого риска по указанным осложнениям среди беременных женщин с ожирением, своевременно у них применить научно-обоснованный комплекс лечебно-диагностических мероприятий и предотвратить развитие акушерской и перинатальной патологии.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования Макаровой Елены Леонидовны внедрены в практическую деятельность краевого перинатального центра ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница» амбулаторную и стационарную службы, городского перинатального центра ГБУЗ ПК «ГКБ имени М.А. Тверье», женских консультаций ГКП №2 г. Перми, г. Краснокамска Пермского края, в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии №1, №2, биологической химии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Полученные автором результаты могут быть рекомендованы для применения в практической деятельности медицинских организаций на амбулаторном, стационарном этапе оказания акушерско-гинекологической помощи, а также в процессе подготовки специалистов по профилю акушерство и гинекология в медицинских учебных заведениях высшего образования.

### **Достоверность результатов работы, степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационной работы Макаровой Е.Л. имеют высокую степень достоверности аргументации. Четко определен дизайн исследования, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Проведенный объем исследования достаточен для обоснования научных положений и выводов. Использованы аналитически надежные лабораторные и клинические методы исследования, грамотно применены статистические методы анализа полученных данных. Биохимические исследования выполнены с использованием современного лабораторного оборудования и общепризнанных методик, внедренных в научно-исследовательскую работу кафедры биологической химии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Для качественной интерпретации биохимических показателей в работе приняла участие консультант по биохимии - профессор, д.м.н. Терехина Н.А. Использованная методология и методы исследования, мощность выборки - 711 пар (диада «мать-новорожденный»), адекватная статистическая обработка полученных данных с проверкой способов прогнозирования при помощи коэффициентов отношения правдоподобия обеспечивают обоснованность полученных результатов. Лабораторные работы выполнены с использованием автоматических анализаторов и коммерческих наборов реагентов, что обеспечило контроль качества и минимизацию вероятности ошибок, а при внедрении в практику дает возможность широко тиражировать данные методики для прогнозирования рисков акушерских осложнений. Графическая демонстрация (таблицы и рисунки) наглядно отражают результаты работы. Положения, выносимые на защиту, четко отображают суть и итоги научного труда. Сделанные выводы обоснованы и убедительны, формируют целостное представление о полученных автором доказательствах. Практические

рекомендации, безусловно, важны для клинического использования в аспекте изучаемой проблемы.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа Макаровой Елены Леонидовны имеет традиционную структуру, изложена на 288 страницах печатного текста, включает введение, основную часть, содержащую обзор литературы, дизайн и методологию исследования, шесть глав собственных результатов исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы (415 источников, из них 184 отечественных и 231 зарубежных), список сокращений, два приложения, включающие программы ведения, патенты и акты внедрения научного исследования. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 52 рисунками, что облегчает восприятие изложенного материала. Работа написана литературным языком с четкой структурой и логической последовательностью.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, степень разработанности изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи, изложенные основные этапы и результаты работы.

В первой главе (обзор литературы на 41 странице) автор обобщает известные на данный момент сведения об особенностях механизмов развития ожирения, влияния его на репродуктивную функцию, роли адипокинов, металлов с переменной валентностью и витамина D в липостате, кроме того автор подробно описывает уже существующие методы прогнозирования акушерских осложнений у женщин с ожирением.

Глава «Материалы и методы исследования» (глава 2, на 22 страницах) в полной мере отражает адекватность объекта, методологии и методов исследования его цели и задачам. Подробно описаны критерии включения и невключения для каждого этапа исследования, методики лабораторных исследований с представлением оборудования и реактивов.

Результаты исследования и их обсуждение, приведенные в главах с третьей по восьмую, и в целом, соответствуют цели работы, сгруппированы в соответствии с задачами научного исследования. 3 глава на 29 страницах содержит клинико-anamnestическую характеристику беременных женщин с

ожирением с оценкой статуса питания и физической активности. Последовательно представлены методы прогнозирования акушерских осложнений, после изучения и выявления их предикторов, начиная с адипокинов, прогнозируя плацентарную недостаточность и макросомию (глава 4 на 18 страницах), витамина D, прогнозируя гестационный сахарный диабет и послеродовую депрессию (глава 5 на 15 страницах), металлов с переменной валентностью – железа и меди, прогнозируя недостаточный рост плода и активность фермента гамма-глутамилтранспептидазы, прогнозируя заболевания печени при беременности (глава 6 на 16 страницах). Прогнозные модели включены в программу ведения беременных с ожирением на втором этапе научной работы. В главе 7 (на 22 страницах) продемонстрирован анализ разработанной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением, с оценкой клинической и лабораторной эффективности, базирующейся на модификации образа жизни, восполнения дефицита витамина D и железа, рестрикции массы тела с применением лекарственной терапии. Кроме того, с привлечением смежных специалистов для работы с пациентками: клинические психологи, диетологи, врачи лечебной физкультуры, эндокринологи. В главе 7 (на 22 страницах) рассмотрены особенности обмена железа и белков его переносящих (трансферрин, ферритин), растворимых рецепторов к трансферрину и меди, а также медьсодержащего белка - церулоплазмина, изучен показатель 25-гидроксиколекальциферола у беременных пациенток с ожирением. В этой же части работы проведена клиническая и биохимическая оценка эффективности предложенной программы с использованием прогнозных моделей гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, недостаточного роста плода, послеродовой депрессии и внедрением алгоритма ведения пациенток во время беременности, с привлечением врачей-консультантов: диетолога, специалиста по лечебной физкультуре, анестезиолога-реаниматолога (в сроке беременности 37-38 недель для определения анестезиологических рисков в родах). В главе 8 (на 17 страницах) показано ведение этой когорты женщин в родах и в послеродовом периоде, оценивалась эффективность каждой программы, с применением клинических и биохимических критериев, аргументирован дополнительный прием витамина D, по результатам показателя 25-гидроксиколекальциферола, саплементация железа по уровню ферритина и растворимого рецептора к трансферрину. Программы показали

высокую эффективность по исходам для матери и плода, при этом лабораторные показатели приблизились к референсным значениям нормы.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают основные результаты диссертационного исследования, резюмируются основные положения, показывая особую значимость для науки и практического здравоохранения.

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационного исследования и оформлен в соответствии с действующим ГОСТ 7.0.11-2011, включая все основные структурные элементы.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Анализ печатных работ показал, что основные результаты диссертационных исследований были представлены в них в полном объеме. По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, из них 14 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования или рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 9 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных SCOPUS. Получено 4 патента на изобретения.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Однако в порядке дискуссии хотелось бы задать ряд вопросов:

1. Диагноз ожирение устанавливали только на основании индекса массы тела (ИМТ)? Проводили ли оценку композиционного состава тела? По клиническим рекомендациям «Ожирение» ИМТ не используется для диагностики ожирения у пожилых людей, спортсменов, у лиц с чрезмерно развитой мускулатурой и беременных. Что дает в клинической практике определение типа ожирения? В Ваших программах ведения пациенток тип ожирения не учитывается.

2. Проводилась Вами оценка других лабораторных показателей,

характеризующих работу печени у пациенток клинических групп, например, активность ЛДГ, АСТ, АЛТ. Если да, то являлись они, на Ваш взгляд, предикторами патологии печени при беременности или чего-то другого, и были применены в моделях прогнозирования?

3. Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2023) и, теперь уже, приказа №747н от 19.12.25 г. беременная должна быть дважды проконсультирована клиническим психологом, в первом и третьем триместре беременности. Как Вы считаете, есть ли какое-то дополнительное преимущество в психологическом консультировании пациенток с ожирением - и в какой период (до, во время беременности, после родов)?

### **Заключение**

Диссертационная работа Макаровой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой, на основании проведенных исследований, автором сформулировано и обосновано решение научной проблемы - улучшение акушерских исходов у женщин с ожирением на основании поиска, выявления предикторов гестационных осложнений, разработки способов их прогнозирования и создания комплекса лечебно-диагностических мероприятий, которые показали практическую эффективность и применимость с этапа прегравидарной подготовки, в течение беременности, родов и в периоде послеродовой реабилитации. Работа содержит новые достоверные данные, имеющие теоретическое и практическое значение для клинической медицины, в том числе акушерства и гинекологии, неонатологии, а также биологической химии.

По своей актуальности, новизне исследования, научной и практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Макаровой Елены Леонидовны соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (в действующей редакции) в части требований,



## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе **Макаровой Елены Леонидовны**: «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением» по специальности **3.1.4. Акушерство и гинекология**, представленной для защиты на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет 21.2.014.03, действующего на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: [corpus@ksma.kubannet.ru](mailto:corpus@ksma.kubannet.ru); адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>).

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, её ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание	Основные 5 работ (за последние 5 лет)
Палиева Наталья Викторовна	1974 год, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России),	Доктор медицинских наук, 3.1.4. Акушерство и гинекология 1.5.5. Физиология	Доцент	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Боташева, Т.Л. Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин, планирующих беременность / Т.Л. Боташева, О.И. Дериглазова, А.Н. Рымашевский, Н.В. Ермолова, В.В. Аруцкая, Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Патент RU 2816803 С1, заявка № 2023117196 от 28.06.2023; опубл. 05.04.2024.</li> <li>2. Келлер, О.В. Роль некоторых показателей системы антиоксидантной защиты и метаболизма жировой ткани в прогнозировании истмико-цервикальной недостаточности / О.В. Келлер, Т.П.</li> </ol>

г. Ростов-на -Дону;  
профессор  
кафедры акушерства и  
гинекологии №2

- Боташева, А.Н. Рымашевский, Е.Ю.  
Лебеденко, Н.В. Палиева, Л.В.  
Каушанская, О.П. Заводнов, Е.В.  
Железнякова // Медицинский Вестник  
Юга России. – 2024. – Т.15, №2. – С.  
7-15.
3. Аллахяров, Д.З. Современные аспекты  
прегравидарной подготовки пациенток с  
метаболическим синдромом / Д.З.  
Аллахяров, Ю.А. Петров, Н.В.  
Палиева // Главный врач Юга России. –  
2023. – №1(87) . – С. 29-32.
4. Петров, Ю.А. Психологический и  
клинический профиль женщин  
репродуктивного возраста, страдающих  
метаболическим синдромом / Ю.А.  
Петров, Н.В. Палиева, А.Ю. Тарасова,  
А.А. Волосникова // Главный врач Юга  
России. – 2023. – №4(90) . – С. 54-57.
5. Петров, Ю.А. Патогенетические  
аспекты нарушения репродуктивного  
здоровья у женщин с ожирением / Ю.А.  
Петров, Н.В. Палиева, Д.З. Аллахяров //  
Проблемы науки и образования. – 2022.  
– №1. – С.102.
6. Палиева, Н.В. Особенности углеводного  
обмена и системы гемостаза при  
преэклампсии и синдроме задержке  
роста плода у беременных с  
гестационным сахарным диабетом / Н.В.  
Палиева, Т.П. Боташева, Ю.А.Петров,

Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер,  
М.А.Левкович, В.О. Гунько //  
Акушерство и гинекология. – 2021. –  
№2. – С.69-76.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №2  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

Палиева Наталья Викторовна

Подпись Палиевой Н.В. заверяю:

Учёный секретарь учёного совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Сапронова Наталия Германовна

«10» декабря 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Тел. +7 (863)-201-43-90, E-mail: okt@rostgmu.ru