

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Бобджоновой Оксаны Бобджоновны** на тему:
«Репродуктивный потенциал и функция яичников у женщин от родственного брака», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология, в Диссертационный совет 6D.KOA-006 при Государственном учреждении «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения социальной защиты населения Республики Таджикистан

Актуальность. На сегодняшний день приоритетными для страны являются вопросы охраны репродуктивных прав и репродуктивного здоровья женщин. Охрана здоровья матери и ребенка является важнейшим индикатором уровня социально-экономического благополучия страны. К тому же сохранение генофонда зависит, прежде всего, от здоровья женщины-матери. Материально-техническое обеспечение данного направления в Таджикистане на сегодняшний день, довольно развито. За последнее время во всех регионах созданы центры брака и семьи, скрининг-центры, медико-генетические службы. Разработаны и реализуются комплексные государственные программы по оздоровлению женщин фертильного возраста. Основными направлениями этих программ является: совершенствование системы охраны репродуктивного здоровья населения, скрининг матери и ребенка, развитие системы непрерывного обучения, повышения квалификации специалистов и уровня знаний населения в области охраны репродуктивного здоровья, улучшение медицинской культуры, расширение международного сотрудничества по улучшению репродуктивного здоровья женщин, рождения и воспитания детей, укрепление материально-технической базы учреждений детства и родовспоможения. Не смотря на все вышеперечисленное, вопросы родственного брака остаются актуальными в связи с возможным риском нарушения здоровья детей, рождённых в таких семьях.

Репродуктивное здоровье женщин является важным звеном в реализации репродуктивных возможностей и жизнеспособности поколений на всех этапах развития, и зависит от репродуктивного потенциала, на формирование которого оказывают влияние различные социальные и медицинские факторы, в том числе и родственный брак. Проблема родственных браков имеет медицинское и социально-экономическое значение и, несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению в последние десятки лет, проблема родственного брака затрагивает не менее 20% населения и десятки стран планеты.

Брак, заключенный между родственниками, называется кровнородственным, или инбридингом. В литературе также достаточно часто используются термины родственный или близкородственный брак [Гараева С.З., 2015; Иванов А.Г., 2017].

По данным некоторых исследователей, число женщин от близкородственных браков за последние годы имеет тенденцию к увеличению, и представляет одну из сложных проблем здравоохранения. Это обусловлено и тем, что среди детей, рожденных от родственного брака, выявляется высокая частота различных генетических аномалий и врожденных пороков женской репродуктивной системы [А.Ш. Магомедовой и Н.С.М. Омарова, 2015; Сеидбекова, Ф.О., 2015].

Негативное влияние инбредного брака на течение беременности и исход родов установлено в исследованиях Дагестанских ученых. При изучении перинатальных исходов у 180 женщин, состоящих в близкородственном браке, выявлены высокая частота угрозы прерывания беременности, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, маловодия, гипертензивных нарушений во время беременности. У новорожденных группы родителей, являющихся двоюродными сибсами, регистрировалась высокая частота аномалий развития и задержки внутриутробного развития [А.Ш. Магомедовой и Н.С.М. Омарова, 2018]. В одном из исследований, проведенных в Узбекистане, установлено, что при близкородственных браках частота первичного бесплодия составляла 7,7%, а в случае, если и родители этих женщин являлись родственниками, частота достигала 12,5% [Панахиан В.М. 2019; Панфилова Т.Н., Медведева О.В., 2015].

В работе турецких ученых, изучивших перинатальные исходы более 7 тыс. родов, выявлено значительное превышение уровня постнатальной смертности в случае родственных браков в среднем на 45%: на 57% в городах и на 39% в сельских районах. Исследователи установили более высокую частоту мертворождений у женщин состоящих в родственном браке [S. Maghsoudlou и соавт., 2018]. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Северной Индии [M. Fareed и соавт., 2017]. Обнаружены значительно более высокие уровни частоты самопроизвольных абортов, перинатальной и постнатальной смертности в группе родственного брака, которые повышались с увеличением коэффициента инбридинга. Многочисленные исследования подтверждают высокую частоту врожденных пороков развития, аутосомно-рецессивных заболеваний. Исследователи установили, что у детей от родственного брака риск врожденных пороков сердца в 1,8 раз выше. [Валиева С.Т., 2013; Y. Khalid и и соавт. 2019]. В одном из исследований, выполненных пакистанскими учеными, показано, что

частота врожденных аномалий развития в 12 раз превышала таковую в группе неродственных браков, а уровень ранней неонатальной смертности был выше в 3,5 раза. В исследовании кувейтских ученых, включавшем оценку исходов беременностей и родов более 9 тыс. женщин, установлено более высокое и статистически значимое увеличение частоты генетических и других заболеваний в группе супругов — двоюродных сибсов, однако исходы для браков троюродных родственников мало отличались от таковых для неродственных браков [Московкина А.Г., Орлова Н.И., 2015; Панфилова Т.Н., Медведева О.В., 2018; N-s., NouriN-h., TirgarS., 2017; Vener A., MohammadR.R., 2017].

Не смотря на существующие исследования на данную тему, до настоящего времени отсутствуют комплексное изучение особенностей репродуктивного потенциала женщин от родственного брака и путей предупреждения рисков для женщин и детей. Остаются неизученными нюансы определения значимости генетических рисков, оценка репродуктивного потенциала женщин, родившихся в родственном браке. Кроме того, у пациенток от родственного брака до настоящего времени не изучены особенности репродуктивного потенциала и функция яичников, глубина и тяжесть возможных нарушений и их влияние на различные функции женской репродуктивной системы, что определяют актуальность проведения настоящего исследования.

Выбор диссертантом исследовательского поля полностью оправдывает себя, поскольку имеет новое направление в решении вышеуказанной проблемы - изучение особенности репродуктивного здоровья, структуры и функции яичников у женщин от родственного брака.

Цель сформулирована правильно, соответствует названию диссертации и позволяет решить, избранные, конкретные, реально выполнимые 3 задачи.

Связь работы с проектами соответствующих отраслей науки.

Представленная диссертационная работа проведена в рамках реализации научно-исследовательской работы «Влияние родственных браков на становление репродуктивной системы у девушек и женщин Республики Таджикистан» (ГР № 0019TJ00960 от 2018 года) кафедры акушерства и гинекологии №2 Государственного образовательного учреждения Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Несомненно, представленная диссертация обладает научной новизной, которую определяют следующие результаты исследования:

Диссертантом впервые была определена степень родства родителей женщин от родственного брака, и было продемонстрировано, что большинство браков соответствовало инбридингу второй линии, то есть браки были заключены между двоюродным братом или сестрой по материнской линии и двоюродной сестрой или братом по отцовской линии. Автор показал, что у женщины от родственного брака имели низкий индекс здоровья, при этом была выявлена высокая частота заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, патологии яичников, гипоплазии матки, аномалии развития половых органов, бесплодие и привычное невынашивание. Бобджонова О.Б. в своей работе доказала, что родственный брак играет важную роль в формировании репродуктивного потенциала и способствует нарушению менструальной функций, бесплодию, репродуктивным потерям, а в период гестации развитию акушерских осложнений и перинатальной патологии. Также, на основании проведенного исследования, подтверждена высокая частота врожденных пороков развития и наследственных заболеваний новорожденных, родившихся у женщин от кровнородственного брака. Автором впервые проведено исследование по определению полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин, родившихся от родственного брака, и совпадений вариантов генов HLA-II класса у супругов, при котором уставлены риски развития невынашивания и бесплодия, нарушение развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолатов, обмена метионина, повышенная потребность в фолатах и развитие гипергомоцистеинемии, мертворождения, акушерских осложнений и обострение экстрагенитальной патологии. Кроме того, у женщин от родственного брака выявлен повышенный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, инфаркта миокарда и тромбоза. установлено, что основные параметры антропометрических показателей, в том числе рост, масса тела и ИМТ женщин от родственного брака соответствует нормальным параметрам физического развития женщин репродуктивного возраста. В диссертации доказано, что женщины, родившиеся от родственного брака, имеют высокую частоту гипоплазии и аномалии развития матки, заболеваний яичников. При оценке эндокринного статуса исследователем данной работы было выявлено повышение гормонов ФСГ и ЛГ и гиперандрогения, развитие гипофункции

яичников и снижение овариального резерва яичников, что указывает на низкий репродуктивный потенциал женщин от родственного брака.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что теоретические выводы могут быть использованы в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии медицинских ВУЗов, института последипломного образования. Внедрения результатов исследования всем женщинам, родившимся от родственного брака и находящимся в родственном браке помогут практическому врачу в оздоровлении женщин и восстановлении патологии репродуктивной системы, а во время беременности и родов - в предупреждении осложнений гестационного периода. Проведение своевременного ультразвукового и пренатального скрининга поможет предупредить рождение детей с аномалиями развития или наследственной патологии. Результаты исследования указывают на необходимость тщательного обследования репродуктивного потенциала женщин в добрачном периоде с целью решить вопрос о коррекции выявленных нарушений.

Апробация и реализация результатов и выводов диссертации
Основные положения диссертации доложены на: научно-практической конференции «Современные подходы сохранения и восстановления репродуктивной функции», посвященной 30-летию независимости Республики Таджикистан; XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (29 апреля 2022 г., Душанбе); Международной научно-практической конференции «Педиатрия и фармация XXI века: Проблемы и их решения» (18-19 ноября, Самарканд, 2022); 17 юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современная медицина: Традиции и инновации» с международным участием (Душанбе, 2022 г.). Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии №2 (протокол № 14 от 14.06.2023) и Межкафедральном экспертно-проблемном совете по ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол № 68 от 26.06.2023).

Публикации по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рецензируемых и рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

Структура, содержание и завершенность диссертации.
Диссертационная работа является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на достаточном количестве объекта и объема

исследования. Диссертация написана традиционно, на 141 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, основной части (главы обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, обзор результатов исследования), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка литературы, состоящего из 91 русскоязычных авторов и 70 англоязычных авторов, иллюстрирована 11 таблицами и 9 рисунками.

Во введении и общей характеристики диссертационной работы обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации проведенной научно-исследовательской работы и дана его структура.

Первая глава (Обзор литературы) написана автором грамотно на основе анализа мировой литературы, посвященной проблеме репродуктивного здоровья женщин от родственного брака. В обзоре подробно освещены вопросы о родственном браке как медико-социальной проблеме, современные представления о репродуктивном потенциале, приведены данные об особенностях акушерско-гинекологического статуса у женщин, родившихся от родственного брака. Глава написана грамотно, читается легко, с интересом и раскрывает цель исследования. Автор использовал литературные источники преимущественно за последние 10 лет.

Методы и материалы исследования (глава 2) . Исходя из целей и задач, было проведено проспективное исследование 135 женщин, обратившихся в Городской родильный дом №2 г. Душанбе и Республиканский медико-генетический центр за период 2018-2021 гг. Все обследованные женщины были распределены с учетом критериев включения и исключения в исследование, на 2 группы: первую (I) группу, то есть основную, составили 105 женщин, родившихся от родственного брака, при этом 32 из них находились в родственном браке и во вторую (II) группу, как контрольную, включены 30 практически здоровых женщины с нормальным репродуктивным анамнезом, родившихся не от родственного брака и не состоящие в родственном браке. В работе применены современные, апробированные и хорошо воспроизводимые методики адекватные для решения поставленных в работе задач: все обследованные подвергались общесоматическому и гинекологическому осмотрам, антропометрии (рост, масса тела и подсчет индекса массы тела (ИМТ) по Брею), оценивались размеры щитовидной железы с выявлением степени увеличения щитовидной железы и признаков гипертиреоза и гипотиреоза. Производились осмотр и пальпация молочных желез с установлением наличия отделяемого из сосков, характера и степени

галактореи. Изучался репродуктивный потенциал обследованных женщин путем оценки менструальной и детородной функций, гормонального статуса определением белковых и стероидных гормонов и по фазам менструального цикла и с учетом циркадного ритма гормонов, определения овариального резерва. У женщин от родственного брака совместно с супругом были определены гистосовместимость человека молекулярно-генетическим HLA - типированием. Определены генетические риски репродуктивной системы, путем определения генетических мутаций фоллатного цикла и генетики тромбофелии молекулярно-генетическими методами. Функциональные методы исследования включали ультразвуковое исследование матки, яичников, фолликулометрию с определением овариального резерва.

Достоверность и обоснованность научных результатов, сформулированных автором в диссертации подтверждена статистическим анализом, который проведен с использованием современных компьютерных технологий.

Результаты собственных исследований представлены в двух главах.

Глава 3 состоит из 3-х разделов, где представлены данные результатов исследования клинко-анамнестической характеристики обследованных групп, соматического и репродуктивного потенциала женщин от кровнородственного брака, где у женщин от родственного брака установлен низкий репродуктивный потенциал, обусловленный отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, в том числе нарушением менструальной и детородной функций и высокой частотой врожденных и наследственных патологий их новорожденных. Приведены данные результатов исследования генетических рисков развития нарушений репродуктивной функции женщин, родившихся от родственного брака, где указывают на высокий риск развития генетически обусловленных нарушений метаболизма фолиевой кислоты и тромбофелии.

Глава 4 отражает результаты исследования репродуктивного потенциала женщин при родственном браке. Представлены результаты физического и полового развития, эндокринного статуса и овариального резерва у женщин при родственном браке. Автором отмечено, что у женщин, родившихся от родственного брака, выявлено достоверное повышение белковых гормонов гипофиза – ФСГ и ЛГ, снижение гормонов яичников и гиперфункция щитовидной железы, что влияет на их репродуктивный потенциал. Также в главе приведены данные ультразвуковой диагностики патологии половых органов у женщин, родившихся от родственного брака. Еще раз подтверждается, что ультразвуковая диагностика является и остаётся одним из

современных неинвазивных методов выявления патологии органов малого таза. Особенно, его роль значима при установлении патологии, в виде гипоплазии и седловидной матки, аномалий развития матки (двурогая и однорогая матка, две матки, перегородка матки), каковые были выявлены у одной трети женщин от родственного брака.

В резюмирующей части раздела собственных исследований автор указал на необходимость обследования всех женщин, родившихся от родственного брака до вступления в брак, что является важным моментом данного исследования.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор сравнил результаты собственных исследований с литературными исследованиями и грамотно обосновал свои выводы, ссылаясь на имеющуюся информацию об изучаемой проблеме.

Основные результаты исследования представленные в **7 выводах**, которые полностью отражают содержание работы. Рекомендации по практическому использованию результатов, а их 5, вытекают из выводов и определяются тем, что они нашли применение на всех уровнях оказания медицинской помощи и не вызывают сомнений.

Автореферат оформлен и составлен правильно полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям Положения ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Некоторые технические устранимые комментарии были указаны автору, что не влияет на значимость диссертационной работы.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа **Бобджоновой Оксаны Бобджоновны** на тему: **«Репродуктивный потенциал и функция яичников у женщин от родственного брака»**, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по решению актуальной темы, результаты которой имеют существенное значение для практического здравоохранения. Исследование **Бобджоновой Оксаны Бобджоновны** содержит новое решение актуальной научной задачи: оздоровление и восстановлении патологии репродуктивной системы у женщин, родившихся в родственном браке и находившиеся в родственном браке. Полученные

результаты возможно использовать для дальнейшего проведения научных исследований, в учебном процессе и для лечебной работы практических врачей акушеров-гинекологов и семейных врачей.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных данных и обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа **Бобджоновой Оксаны Бобджоновны** соответствует требованиям «Порядка присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан № 267 от 30 июня 2021 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям и ее автор – **Бобджонова Оксана Бобджоновна** – заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

**Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии медицинского
факультета ТНУ, д.м.н.**



З.Х. Рафиева

**Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Алишера Навои
дом. 12/3 кв. 54, телефон: +992 907 71 99 67, Email: zar_1966
@mail.ru**

**Подпись Рафиевой З.Х. заверю:
Начальник управления кадрами и
спецчасти ТНУ**



Э. Тавкиев

05.01.24