

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Башмаковой Надежды Васильевны по диссертационной работе Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность диссертационного исследования Фабрикант Анны Дмитриевны определяется неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом, что является поводом к продолжению исследовательской активности в отношении изучения механизмов его формирования и акушерской патологии, развивающейся на его фоне. Общеизвестными факторами, обуславливающими предрасположенность женского организма к развитию гестационного сахарного диабета, являются наследственный фактор, избыточная масса тела, эндокринная патология, наличие гестационного сахарного диабета в предыдущей беременности, избыточная масса тела у ранее рожденного ребенка и т.д.. В свою очередь, гестационный сахарный диабет опосредует развитие целого ряда серьезных акушерских осложнений, снижающих качество здоровья как матери, так и ребенка, а также опосредуя высокие показатели внутриутробной гибели плода.

В последние годы в акушерской среде стали появляться единичные работы по влиянию половой принадлежности плода на формирование акушерских осложнений. Одним из наиболее значимых достижений в этом направлении явился мужской пол плода, как фактор риска угрозы преждевременных родов, общепризнанный не так давно всемирной ассоциацией акушеров-гинекологов. Это событие следует считать началом вехи в отношении значимости полового диморфизма для прогноза акушерской патологии. Такие исследования сейчас активно проводятся. Например, в метаанализе Broere-Brown ZA и соавторов (Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschoop L, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a

systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):26. Published 2020 May 11. doi:10.1186/s13293-020-00299-3), доказано что возникновение осложнений беременности различается в зависимости от пола плода. Отмечена более высокая сердечно-сосудистая и метаболическая нагрузка на мать при наличии плода мужского пола. В другом исследовании Jaskolka D и соавторов (Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(4):553-560. doi:10.1111/1471-0528.14163) показано, что мужской пол плода связан с материнским риском преэклампсии/эклампсии матери (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,06). ; $I^2 = 10\%$; $P = 0,33$). Таким образом, гипотеза автора о возможном влиянии пола вынашиваемого плода на характер метаболических процессов в материнском организме и его роли в формировании обмен-ассоциированных заболеваний, в том числе - гестационного сахарного диабета, представляет особый интерес. Актуальность выбранной соискателем темы очевидна.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

На основании многоуровневых исследований впервые получены результаты о взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода, особенностями гестационной перестройки углеводного обмена и характером плодно-материнских взаимоотношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете. Доказано, что у беременных с плодами мужского пола имеется более высокая частота гестационного сахарного диабета и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений, в структуре которых преобладают преждевременные роды, плацентарная недостаточность и макросомия плода. При вынашивании плодов женского пола чаще выявляется анемия беременных, незрелая шейка матки, разрывы шейки матки и дискоординация родовой деятельности. Автором впервые установлено, что гестационный сахарный диабет, а также формирующиеся на его фоне плацентарная недостаточность и преждевременные роды, значительно чаще развивается у беременных, вынашивающих мальчиков при

амбилатеральном расположении плаценты, обуславливающим активацию правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга женщин. В работе определено место и значение некоторых стресс-либерирующих и стероидных гормонов, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов в механизмах формирования гестационного сахарного диабета в зависимости от пола плода. Доказано, что у беременных с гестационным сахарным диабетом, вынашивающих плодов мужского пола, в I триместре регистрируется изменение внутрисистемной интеграции между подсистемами стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов, отмечается увеличение продукции вазопрессорных факторов, на фоне которых потенцируются нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса, что приводит к формированию плацентарной дисфункции. Впервые выявлены закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов при гестационном сахарном диабете, основывающиеся на половой принадлежности вынашиваемого плода и стереоизомерии морфо-функциональных процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод», а также предложены новые подходы к его прогнозированию и профилактике. На основании проведенных исследований предложена двухэтапная система профилактики гестационного сахарного диабета, предусматривающая регулярное использование дозированных аэробных физических нагрузок средней мощности в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики у матерей мальчиков в I-II триместрах беременности.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные диссертантом данные позволяют существенно расширить системные представления о закономерностях формирования плодo-материнских взаимоотношений и механизмах регулирования гестационных процессов в зависимости от пола вынашиваемого плода. На основании полученных результатов о специфических, зависящих от пола вынашиваемого плода плодo-материнских отношениях, позволивших автору

расширить традиционные представления о функциональной системе «мать-плацента-плод» и дополнить формулировку в контексте проведенных исследований: «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола». Данная концепция представляет значительный интерес не только для акушерства, но и для репродуктивной физиологии.

Практическая значимость работы связана с разработкой и внедрением в акушерскую практику новых подходов, базирующихся на половой принадлежности плода для построения прогноза гестационного диабета, а также его профилактики на прегравидарном и раннем гестационном этапах.

Мужской пол плода автором определен как фактор, указывающий на более высокую частоту гестационного диабета, угрожающих преждевременных родов, преэклампсии, родового излития околоплодных вод, тогда как женский пол потенцирует риск задержки роста плода, истмико-цервикальной недостаточности, анемии беременных.

Материалы полученных результатов исследования в полном объеме представлены на научно-практических мероприятиях различного уровня. Результаты исследований Анны Дмитриевны Фабрикант могут быть использованы при преподавании курсов акушерства и гинекологии, нормальной, репродуктивной физиологии, патофизиологии и эндокринологии в медицинских и биологических вузах.

Таким образом, наряду с несомненной научной ценностью, работа имеет и безусловную практическую значимость.

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

Анализ представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточном клиническом материале с использованием ретроспективного и проспективного подходов к формированию выборки. Для изучения частоты возникновения ГСД и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне, автором ретроспективно были изучены 3780 историй первородящих женщин с одноплодной беременностью.

В рамках проспективного фрагмента исследования в исследование были отобраны 642 женщины со спонтанно наступившей первой одноплодной беременностью. Исследуемые пациентки были поделены на 2 группы (в I клиническую группу вошли 328 пациенток с гестационным сахарным диабетом (из них 152 – с плодами мужского пола (Ia группа) и 176 – с плодами женского пола (Iб группа)). Во II клиническую (контрольную) группу вошли 314 женщин с физиологической беременностью). Для разработки профилактической стратегии были дополнительно обследованы 107 пациенток, которые составили 3, 4, 5 и 6 клинические группы.

Автором четко определены критерии включения и исключения из исследования, приведена развернутая характеристика обследуемых беременных, демонстрирующая гомогенность групп и позволяющая проводить достоверные сравнительные исследования.

Примененные в работе методы исследований современны и адекватны поставленным задачам. Научное исследование выполнено на высоком методическом уровне. Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы, как и вытекающие из решенных задач выводы.

Практические рекомендации обоснованы результатами вышеизложенных исследований и возражений не вызывают.

Проведенные клинические наблюдения, результаты лабораторного, инструментального методов исследований, примененные актуальные методы статистической обработки полученных результатов, позволяют считать выводы диссертационного исследования статистически значимыми.

Личный вклад соискателя в разработку проблемы заключается в том, что исследование на всех этапах его проведения выполнено лично автором. При этом соискатель принимал непосредственное участие в получении данных, их обобщении, анализе, обработке и интерпретации, а также внедрении в практику результатов работы и подготовке основных публикаций по результатам выполненной работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления.

Материалы диссертационной работы изложены на 192 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. Оформление работы соответствует требованиям ВАК, работа написана хорошим научным языком и четко структурирована и имеет логичную последовательность в изложении материала.

Во введении обосновывается актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

В первой главе представлен анализ современных литературных источников по проблеме гестационного сахарного диабета, патогенетических механизмов его формирования, способов диагностики, лечения и подходов к гестационному сопровождению женщин с диабетом. Список библиографических ссылок включает 451 источник: 277 - отечественных и 174 иностранных автора.

Во второй главе дано подробное описание выборки женщин, вошедших в клинические группы.

В третьей главе представлена последовательная, достоверная оценка результатов клинико-анамнестических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных методов исследований, а также методов определения адаптационного статуса организма беременных и периферических и центральных морфо-функциональных асимметрий.

Четвертая глава посвящена изучению клинических особенностей течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом

с учетом пола плода. Установлено, что в случае мужского пола плода регистрируется большая частота плацентарной дисфункции, преждевременных родов, преэклампсии, нарушений в коагуляционном звене гемостаза, разрывов промежности, тогда как женский пол плода сопровождается более частым развитием анемии беременных, дискоординации родовой деятельности и разрывов шейки матки.

В пятой главе обосновывается способ профилактики гестационного сахарного диабета, основанный на двухэтапном использовании дозированных физических нагрузок на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики в I-II триместрах беременности, описываются преимущества предлагаемой профилактической стратегии, которые затем обосновываются в шестой главе в процессе оценки эффективности (в том числе и экономической) стандартной и, предлагаемой автором, профилактических стратегий. Разработанная программа направлена на улучшение регуляции метаболических процессов, адекватную активацию гестационно-аранжирующих гормональных подсистем, повышение стресс-устойчивости женского организма, что позволило снизить риск возникновения ГСД на 34,5%, плацентарной недостаточности на - 37,2%, преждевременных родов в 1,8 раза, повысить долю новорожденных с высокими показателями здоровья в 1,2 раза.

Количество и полнота публикаций соответствуют предъявляемым требованиям и достаточны для кандидатских диссертаций. Основные результаты диссертации изложены в 8 научных работах, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение. Предложенный диссертантом способ прогнозирования гестационного диабета с использованием физических нагрузок средней мощности является перспективными для использования в практическом акушерстве.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Несмотря на отмеченные положительные стороны работы и в качестве научной дискуссии, к автору работы имеются следующие вопросы:

1. Почему в исследование были включены женщины с ИМТ 23-28? Тогда как норма ИМТ 18,5 — 24,9, избыток = 25,0-29,9, ожирение =30,0 и выше.
2. Вы рекомендуете у беременных с мужским полом плода с I триместра осуществлять регулярный контроль уровня глюкозы в плазме венозной крови натощак, в 24-28 недель проводить глюкозотолерантный тест и определять уровень гликированного гемоглобина. Как часто нужно контролировать глюкозу?
Какой уровень гликированного гемоглобина должен насторожить?
3. Проводилась ли терапия ГСД? Применяли ли инсулинотерапию при лечении ГСД у наблюдаемых групп женщин?

Заключение

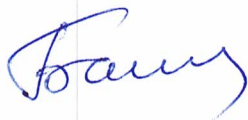
Таким образом, диссертация Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: **«Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения о характере плодово-материнских отношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от половой принадлежности плода. Совокупность полученных результатов исследования можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления в акушерстве и гинекологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке

присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Фабрикант А.Д. заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор, Заслуженный врач РФ

Башмакова Надежда Васильевна



8.11.2022

620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, дом 1
 телефон: + 7 (343) 371-87-68; официальный сайт www.niiomm.ru;
 e-mail: dr@niiomm.ru
 e-mail оппонента: bashmakovanv@niiomm.ru
 Тел. оппонента: +7 (912) 240-92-05

Подпись профессора Башмаковой Н.В. «заверяю»:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

кандидат медицинских наук




Бычкова Светлана Владимировна

С извещением о присуждении

18.11.2022

