

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Капустина Романа Викторовича по диссертационной работе Фабрикант Анны Дмитриевны на тему «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений в зависимости от половой принадлежности плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### Актуальность диссертационного исследования

Драматичный рост заболеваемости гестационным сахарным диабетом (ГСД) среди беременных, его крайне неблагоприятное влияние на состояние здоровья матери, плода и новорожденного обуславливает высокую актуальность темы исследования. Помимо высокого риска перинатальных осложнений, гипергликемия во время беременности выступает важным фактором фетального программирования, оставляя тяжелый метаболический след для нескольких поколений в дальнейшем. Таким образом, проблема ГСД имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Диссертационное исследование Анны Дмитриевны Фабрикант посвящено изучению механизмов формирования ГСД и ассоциированных с ним акушерских и перинатальных осложнений с точки зрения пола плода и системной, конституционально обусловленной, стереофункциональной организации женского организма. Своевременность подобного рода исследований определяется тем, что профилактика и диагностика акушерских осложнений, возникающих на фоне ГСД, невозможны без знаний механизмов регуляции плодово-материнских взаимоотношений, которые могут напрямую зависеть от половой принадлежности плода. В подтверждение важности изучения роли фактора «пол плода» в формировании акушерской патологии международная организация акушеров-гинекологов «FIGO» признала мужской пол плода фактором риска

целого ряда неблагоприятных акушерских исходов (преждевременные роды, дистресс, антенатальная гибель). Однако закономерности формирования такого влияния остаются практически не изученными, что обусловило формулирование гипотезы настоящего исследования о причастности пола вынашиваемого плода к развитию ГСД и сопряженным с ним акушерским осложнениям.

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

В процессе анализа материалов диссертационного исследования установлено, что работа выполнена на достаточном, репрезентативном и статистически обоснованном клиническом материале. В работе четко определены критерии включения и исключения из исследования, дана развернутая характеристика обследуемых беременных, доказывающая гомогенность групп и позволяющая проводить корректные сравнительные исследования.

Для достижения поставленных целей автор использовал ретроспективный и проспективный этапы исследования. Ретроспективный этап работы посвящен изучению клинических характеристик, структуре ГСД и анализу акушерских и перинатальных осложнений у 2048 первородящих с одноплодной беременностью в зависимости от пола вынашиваемого плода (1114 – беременные с плодами мужского пола и 943 – беременные с плодами женского пола). В рамках проспективного фрагмента исследования для изучения лабораторных и функциональных показателей при помощи критериев включения было отобрано 642 женщины в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей первой одноплодной беременностью: 328 пациенток с ГСД (из них 152 – с плодами мужского пола (Ia группа) и 176 – с плодами женского пола (Iб группа)). Во II клиническую группу вошли 314 женщин с физиологической беременностью (из них 158 – с плодами мужского пола (IIa группа) и 156 – с плодами женского пола (IIб

группа)), а также 107 женщин, которые вошли в выборку для разработки способа профилактики ГСД (3, 4, 5 и 6 клинические группы). Таким образом, объём выборки является репрезентативным и достаточным.

Использованные в диссертационной работе методы исследований современны и адекватны поставленным задачам. Научное исследование выполнено на высоком методическом уровне. Для обработки и анализа выходных данных автором применены современные математические подходы и программный продукт. Полученные результаты обработаны с использованием традиционных методов вариационной статистики, корреляционного и многофакторного видов анализа. Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы, как и вытекающие из решенных задач выводы. Практические рекомендации обоснованы результатами вышеизложенных исследований.

Таким образом, можно резюмировать, что выборка обследованных пациенток, современные методы исследования позволили достигнуть цели и решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты лабораторного, инструментального методов исследований, примененные актуальные методы статистической обработки полученных результатов позволяют считать выводы диссертационного исследования статистически значимыми.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

В процессе проведенного исследования получены результаты о существовании взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода, особенностями гестационной перестройки углеводного обмена и характером плодо-материнских взаимоотношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете. Впервые получены результаты о взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода, особенностями гестационной перестройки углеводного обмена и характером плодо-материнских взаимоотношений при

физиологической беременности и ГСД. 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, тогда как 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. Анной Дмитриевной Фабрикант выявлены новые 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 результаты диссертационного исследования позволяют существенно расширить и углубить системные представления о закономерностях формирования плодо-материнских взаимоотношений и механизмах регулирования гестационных процессов в зависимости от пола вынашиваемого плода. На основании полученных результатов была сформулирована концепция о формировании значимых отличий в характере плодо-материнского сигналинга у беременных с плодами разного пола, определяющих специфику функциональных процессов и акушерских осложнений при гестационном диабете, что позволило расширить и дополнить представления о функциональной системе «мать-плацента-плод» новым прочтением: функциональная система ««мать-плацента-плод» мужского пола» и ««мать-плацента-плод» женского пола», имеющим большое значение не только для теории, но и практики.

Практическая значимость работы связана с разработкой и внедрением в акушерскую практику новых подходов, базирующихся на факторе половой принадлежности пола 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, дородового излития околоплодных вод, тогда как женский пол потенцирует риск задержки роста плода, истмико-цервикальной недостаточности, анемии беременных. С позиции стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса, амбилатеральное расположение плаценты у беременных с плодом мужского пола является

морфологической основой для формирования периферических функциональных асимметрий в матке, что способствует активации правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга беременных, развитию метаболических нарушений, формированию гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов.

Теоретические разработки включены в лекции и практические занятия учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения врачей ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных, в лечебном процессе МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска РО, МБУЗ «Родильный дом № 5» г. Ростова-на-Дону. Основные результаты проведенных исследований используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, в лечебном процессе МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска РО, МБУЗ «Родильный дом № 5» г. Ростова-на-Дону.

Материалы полученных результатов исследования в полном объеме представлены на научно-практических мероприятиях различного уровня (на многочисленных научно-практических конференциях, конгрессах, региональных и российских форумах), апробированы и используются в учебных программах студентов кафедры акушерства и гинекологии РостГМУ, клинических ординаторов и аспирантов акушеров-гинекологов

Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, а также внедрены в работу региональных лечебно-профилактических профильных стационарных и амбулаторных учреждений. 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.

**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. В диссертации содержатся 32 таблицы и 12 рисунков. Список библиографических ссылок включает 451 источник: 277 - отечественных и 174 иностранных автора. Оформление работы соответствует требованиям ВАК, работа написана хорошим научным языком и четко структурирована и имеет логичную последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, дан глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по разрабатываемой проблематике, имеется четкая формулировка цели и задач диссертации, четко изложены данные о научной новизне и практическом значении работы, положениях, выносимых на защиту, о реализации работы и публикациях по теме диссертации. Поставленные задачи решались при помощи необходимого объема клинико-лабораторных обследований.

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, роли полового дисморфизма как фактора риска реализации данного осложнения.

Во второй главе дано подробно представлена программа, база, контингент, детальное 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, периферических и центральных морфо-функциональных асимметрий. Оценка функциональных процессов в материнском организме и в маточно-плацентарном комплексе на всех этапах беременности осуществлялась в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода. Автором четко и убедительно было показано, что в процессе плодо-материнского взаимодействия у беременных, вынашивающих плодов мужского пола, чаще выявляется амбилатеральное расположение плаценты. При таком варианте стереоизомерии плаценты обеспечивается увеличение ее трофических возможностей за счет одновременно двух маточных артерий, однако афферентный поток нервных импульсов из субплацентарной области опосредует частичную активацию правого обмен-ассоциированного полушария, с последующим усилением анаболических процессов, вплоть до развития гестационного сахарного диабета, избыточной активацией симпатического контура вегетативной регуляции, стресс-либерирующего звена гормонального статуса, дисбалансом в продукции про- и контринсулярных факторов, сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов. Амбилатеральное расположение плаценты является проявлением функциональной симметрии на периферии, которое, в свою очередь, потенцирует процессы функциональной симметрии на уровне головного мозга, более характерное для финальных этапов гестации, в связи с чем, у беременных с гестационным сахарным диабетом,

вынашивающих мальчиков, увеличивается частота различных акушерских осложнений.

Четвертая глава посвящена изучению клинических особенностей течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом с учетом фактора «пол 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.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили автору обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

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.

**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. Все представленные в работе научные положения получены автором лично.

В связи с вышеизложенным по своей актуальности, объему, методическому уровню исследования, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Фабрикант Анны Дмитриевны соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Несмотря на отмеченные положительные стороны работы, к автору работы имеются следующие вопросы:

1. Чем объясняются более высокие уровни некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов и провоспалительных цитокинов у беременных с плодами мужского пола?
2. Почему в исследование были включены только пациентки с правым профилем асимметрии?
3. Каким образом латеральная гимнастика может способствовать усилению миграции плаценты?

4. Можно ли использовать разработанную профилактическую стратегию у женщин, перенесших ранее оперативные вмешательства на репродуктивных органах, и будут ли достигнуты аналогичные результаты?

### **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, выполненная при содействии научного руководителя доктора медицинских наук, профессора Рымашевского Александра Николаевича и научного консультанта доктора медицинских наук, профессора Боташевой Татьяны Леонидовны, является законченной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о характере плодно-материнских отношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от половой принадлежности плода, которые явились основой для разработки способа прогнозирования и профилактики акушерских осложнений с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Совокупность полученных результатов исследования можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления в акушерстве и гинекологии, что отвечает 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, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Фабрикант А.Д. достойна

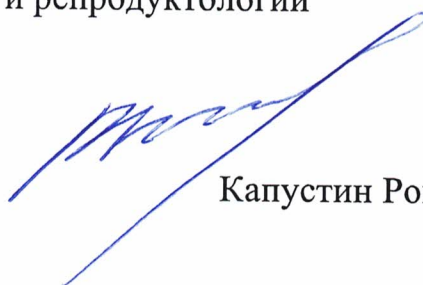
присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий отделом акушерства и перинатологии  
федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии и репродуктологии  
имени Д.О. Отта»

доктор медицинских наук

(3.1.4 Акушерство и гинекология)



Капустин Роман Викторович

199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, дом 3

Тел.: +7 (812) 679-55-51; официальный сайт [www.ott.ru](http://www.ott.ru);

e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)

e-mail оппонента: [kapustin.roman@gmail.com](mailto:kapustin.roman@gmail.com)

телефон оппонента: +7 (911)-089-07-69

Подпись Капустина Р.В. «заверяю»:

Ученый секретарь федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук

9.11.2022



Пачулия Ольга Владимировна

С отобрано discussione

17.11.22 