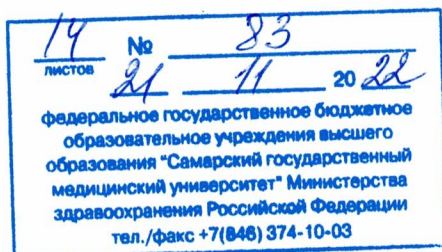
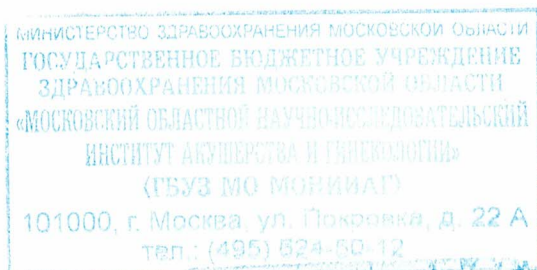


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке ГБУЗ
МО «Московский областной научно-
исследовательский институт акушерства
и гинекологии», доктор медицинских
наук, профессор РАН
Зароченцева Нина Викторовна

«14» 19 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической ценности диссертационной работы Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы.

Диссертационная работа Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода» посвящена разработке новых подходов к прогнозированию и профилактике гестационного сахарного диабета на основании изучения процессов формирования плодo-материнских отношений с учетом полового диморфизма вынашиваемого плода. Уже стали появляться единичные работы по влиянию пола плода на формирование акушерских осложнений. Одним из наиболее значимых факторов, выявленных в последние годы в этом

направлении, является «мужской пол плода» как фактор риска угрозы преждевременных родов, признанный всемирной ассоциацией акушеров-гинекологов. Это событие следует считать началом вехи в отношении более глубокого изучения значения полового диморфизма плода для прогноза акушерской патологии. С этих позиций особый интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния пола плода на состояние метаболизма матери, так как заболеваемость гестационным сахарным диабетом, наряду с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением, признаны пандемией 21 века.

В процессе адаптации к гестационной перестройке в функциональной системе «мать-плацента-плод» формируется модулируемый половой принадлежностью плода плодo-материнский сигналинг, который реализуется при участии целого ряда подсистем, ведущие позиции в котором принадлежат нервному и гуморальному контурам регуляции, а также гемодинамическим подсистемам маточно-плацентарного комплекса, изучению которых при формировании гипотезы настоящего исследования автор уделил особое внимание.

При изучении функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод», помимо ее гормонально-биохимической и морфологической организации, важно учитывать и пространственный характер ее функций, который реализуется в морфо-функциональных асимметриях женской репродуктивной системы: имеются исследования, указывающие на их роль в формировании метаболических нарушений у беременных. Также на сегодняшний день практически не реализованными остаются представления, изложенные в концепции системогенеза П.К. Анохина, на основе которых возможно изучение алгоритмов включения различных эффекторных механизмов гомеостатической деятельности в организме беременной с самых ранних этапов ее развития с учетом пола плода и закономерностей формирования гестационных нарушений углеводного обмена. Вместе с

тем, именно на этом пути представляется вероятным выявление новых физиологических и патофизиологических механизмов, способствующих пониманию клинко-патогенетических особенностей гестационного сахарного диабета и, сопряженных с ним, акушерских осложнений.

Таким образом, перспективность указанного направления очевидна, а приведенные ранее аспекты изучены недостаточно, что и предопределило необходимость и своевременность научного исследования Фабрикант Анны Дмитриевны.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «СамарсГМУ» Минздрава России, номер государственной регистрации темы: АААА-А21-121011990153-5.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе проведена комплексная оценка характера гликемического, гормонального и адаптационного статуса, особенностей продукции сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинового баланса, а также клинических особенностей течения беременности и родов у беременных с гестационным сахарным диабетом, частоты развития акушерских осложнений в зависимости от половой принадлежности плода и характера морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса.

Получены результаты о взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода 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, тогда как при вынашивании плодов женского пола чаще выявляется анемия беременных, незрелая шейка матки, разрывы шейки матки и дискоординация родовой деятельности. Установлено, что гестационный сахарный диабет (ГСД), а также, формирующиеся на его фоне, плацентарная недостаточность и преждевременные роды, значительно чаще развивается у беременных, вынашивающих плодов мужского пола в случае амбилатерального расположения плаценты, обуславливающего активацию правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга женщин. 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. Выявлены новые закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов при ГСД, основывающиеся на половой принадлежности вынашиваемого плода и стереоизомерии морфо-функциональных процессов в функциональной системе мать-плацента-плод (ФСМПП), а также предложены новые подходы к его прогнозированию и профилактике.

На основании проведенных исследований автором впервые разработан способ профилактики гестационного сахарного диабета (патент на изобретение №2740852), предусматривающий использование аэробных нагрузок средней мощности на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики в I-II триместрах беременности.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации, выводах и рекомендациях.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Значимость полученных результатов для науки определяется тем, что интегральный подход к изучению характера углеводного обмена, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов и медиаторов, особенностей гормонального и адаптационного статуса у женщин с гестационным сахарным диабетом и физиологической беременностью позволил обосновать эффективность индивидуального подхода к ведению гестации с учетом половой принадлежности плода. Результаты проведенных исследований расширяют представления о механизмах формирования нарушений углеводного обмена в зависимости от характера плодно-материнских отношений, модулируемых половой принадлежностью плода и стереоизомерией центропериферической интеграции в ФСМПП.

Практическая значимость исследования заключается в разработке новых подходов к прогнозированию гестационного сахарного диабета и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений на основании половой принадлежности плода, а также их профилактики при помощи дозированных физических нагрузок в прегравидарном периоде и специальной латеральной гимнастики в I-II триместрах гестации у беременных с мужским полом плода (патент на изобретение №2740852). 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.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Степень достоверности полученных результатов обусловлена системным подходом с применением клинических, диагностических методов, обширностью и разнообразием репрезентативного материала.

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, объемом выборки обследованных лиц (обследованы 642 беременных на первом-четвертом этапах исследования, 2048 - на пятом этапе исследования; 136 женщин – на шестом этапе исследования), с применением информативных адекватных поставленным задачам методик исследования.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования, выполнена с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики.

При обработке данных оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%); статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%; для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (при уровне значимости 0,05), для сравнения трех зависимых групп при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический метод Фридмана. Для выявленных статистически значимых различий проводится апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони; степень

выраженности связей между изучаемыми факторами определяли при помощи непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (рассматривались коэффициенты корреляции при уровне значимости 0,05); для определения иерархии значимости изучаемых признаков использовался многофакторный анализ «Деревья решений». Сравнивались относительные показатели (частоты, доли, проценты) между группами с помощью критерия хи-квадрат или точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 24.0.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах: на 14-м общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии – контраверсии» (2020, г. Сочи); на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2020, Московская область, г. Красногорск); на заседании координационного совета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (2022, Ростов-на-Дону).

По теме диссертации опубликован 8 печатных работ, из них статьи в рецензируемых ВАК научных изданиях, получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, клинической характеристики обследованных женщин, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, содержащего 451 источник: 277 отечественных и 174 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 12 рисунками.

Объем и последовательность изложенного в работе материала дает возможность составить полноценное представление о методологии

научного исследования и принципах формирования исследовательских групп на шести этапах исследования.

Исследование включало в себя ретроспективный и проспективный подходы при формировании клинических групп. Для изучения частоты возникновения ГСД и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне, ретроспективно из 3780 историй первородящих женщин с одноплодной беременностью, проходивших обследование в период с 2018 по 2021 гг., путем рандомизации с использованием программы EXCEL пакета MS OFFICE (функция «Случмежду») были отобраны 2048 пациентки (1114 – беременные с плодами мужского пола и 943 – беременные с плодами женского пола), они составили «0» группу.

В рамках проспективного фрагмента исследования для изучения лабораторных и функциональных показателей при помощи критериев включения и исключения из пациенток амбулаторно-поликлинического отделения НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ были отобраны 642 женщины в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей первой одноплодной беременностью, которые вошли в I и II клинические группы. I клиническую группу составили 328 пациентки с ГСД: из них 152 – с плодами мужского пола (Ia группа) и 176 – с плодами женского пола (Iб группа). Во II клиническую (контрольную) группу вошли 314 женщины с физиологической беременностью: из них 158 - с плодами мужского пола (IIa группа) и 156 - с плодами женского пола (IIб группа).

Исследование проходило в шесть этапов.

На первом этапе проводили сравнительную клиническую характеристику пациенток с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом (анализировали возрастные параметры, характер менструальной функции, структуру гинекологических и экстрагенитальных заболеваний).

На втором этапе оценивали частоту встречаемости гестационного сахарного диабета у матерей мальчиков и матерей девочек, а также

определяли показатели глюкозы венозной крови натощак в 11-13 и 28-30 недель.

На третьем этапе осуществляли определение уровней гормонов, про-, контринсулярных, вазоактивных, и эндометриальных факторов, некоторых факторов роста и цитокинового баланса у беременных I и II клинических групп в 11-13, 20-22 и 30-32 недели гестации.

На четвертом этапе исследования проводилось изучение функциональных особенностей маточно-плацентарно-плодового комплекса: оценка показателей фетометрии и показателей кровотока в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода, выявление функциональной активности правых и левых отделов матки, адаптационного ресурса материнского организма и функциональной межполушарной асимметрии головного мозга беременных I и II клинических групп с учетом половой принадлежности плода.

Пятый этап предусматривал изучение характера течения гестационного периода и исходов родов, течения послеродового периода и состояния новорожденных в зависимости от пола плода на основании ретроспективного анализа 2048 историй болезни беременных с гестационным сахарным диабетом («0» группа).

На шестом этапе осуществлялась разработка способа профилактики гестационного сахарного диабета и, возникающих на его фоне, акушерских осложнений при помощи дозированных физических нагрузок средней мощности, используемых в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики – в I триместре беременности. На этапе разработки способа профилактики ГСД в исследование были включены женщины, проходившие традиционную прегравидарную подготовку и не имевшие регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности (3-группа – 23 пациентки); женщины, имевшие умеренные физические нагрузки средней мощности по предлагаемой методике только на

прегравидарном этапе (4-группа – 21 пациентка); гестационная группа, включавшая в себя беременных, использовавших латеральные гимнастики в I-II триместрах (5-группа – 29 пациенток) и группа, в которую вошли женщины, проходившие физическую подготовку как на прегравидарном этапе, так и латеральную гимнастику в I-II триместрах беременности (6-группа – 34 пациентки).

Результаты исследования изложены в соответствии с задачами и отражают достижение поставленной цели. Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют результатам диссертационного исследования.

Основные этапы работы, результаты и выводы представлены в автореферате. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

К основным результатам диссертационного исследования следует отнести данные о том, что характер плодo-материнских отношений при вынашивании плодов разного пола определяется спецификой нервных, биохимических, гормональных сигналов, которыми обменивается подсистема «мать» и подсистема «плод» с самых ранних этапов гестационного взаимодействия. В результате проведенных исследований установлено, что при вынашивании плодов мужского пола формируются предпосылки для более частого в развитии гестационного сахарного диабета. К числу уже установленных ранее механизмов формирования гестационного сахарного диабета необходимо добавить нарушение внутрисистемной интеграции половых, стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов в рамках целостной эндокринной системы матери в I триместре беременности, преобладающих преимущественно у матерей мальчиков. Отсутствие адекватной интеграции этих гормональных подсистем на ранних этапах гестационного процесса способствует развитию

инсулинрезистентности, снижению стресс-устойчивости и адаптивности организма беременных при данном виде полового диморфизма. Формированию метаболических «срывов» в виде гестационного сахарного диабета способствует также стереоспецифика центрo-периферических отношений, характеризующаяся более частым амбилатеральным расположением плаценты у матерей мальчиков. При таком варианте плацентарной латерализации усиливается афферентация из участка плацентации в недоминантное правое обмен-ассоциированное полушарие головного мозга, в результате чего потенцируется нарушение метаболического гомеостаза, усиление вазопрессорных процессов и снижение адаптационного потенциала женского организма.

Для профилактики гестационного сахарного диабета в рамках прегравидарной подготовки предложены дозированные аэробные физические нагрузки средней мощности, способствующие нормализации интегративных процессов в гормональном статусе, повышению стресс-устойчивости и улучшению метаболизма в женском организме, а также латеральная гимнастика в I триместре беременности, которая направлена на активацию доминантного левого полушария и профилактику метаболической дисфункции. Предложенная дополнительная немедикаментозная профилактическая стратегия высоко эффективна, безопасна, способствует снижению риска возникновения акушерской патологии (снижение риска 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, повторных госпитализаций, а также медикаментозной нагрузки на организм матери и плода.

Результаты проведенных исследований апробированы и 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.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации рекомендуется в дальнейшем внедрять в практическую работу женских консультаций, отделений патологии беременности, родильных домов и эндокринных отделений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах: акушерства и гинекологии, нормальной и патологической физиологии, эндокринологии.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен отбор пациенток для исследования, их тестирование, клиническое, инструментальное и лабораторное обследование беременных. Лично диссертантом проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель, задачи, этапы и методы исследования, определены научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, а также самостоятельно осуществлено математико-статистическое обоснование обобщенного материала. Все научные положения, представленные в диссертационном исследовании, получены автором также лично.

Замечания по диссертационной работе.

Принципиальных замечаний к проведенному исследованию, оформлению диссертации и автореферата Фабрикант Анны Дмитриевны нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Фабрикант Анны Дмитриевны «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным завершённым научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которого имеют существенное значение для современного акушерства.

В исследовании Фабрикант Анны Дмитриевны решена важная современная научная задача по оптимизации прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне, путем обнаружения закономерностей формирования плодo-материнских отношений в функциональной системе «мать-плацента-плод» в зависимости от пола вынашиваемого плода, а также характера центральных и периферических морфо-функциональных асимметрий женского организма.

Актуальность, новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом и акушерскими осложнениями в зависимости от половой принадлежности плода» соответствуют требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

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

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Фабрикант Анны Дмитриевны на тему: «Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в зависимости от половой принадлежности плода» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», протокол

№ 28 от «11» 2022 года

Рецензент:

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук, (специальность
3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор



Петрухин Василий Алексеевич

14.11.2022
101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а
guzmoniiag@gmail.com

Подпись Петрухина В.А. «заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

С отзывом ознакомлена

21.11.22

