

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Мелкозеровой Оксаны Александровны
на диссертационную работу Афониной Викторией Алексеевной на тему:
«Особенности адипогеза у женщин с гестационным сахарным диабетом и
угрозой прерывания беременности во втором триместре», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

Актуальность темы выполненной диссертации

В современном мире проблема гестационного сахарного диабета (ГСД) приобретает все большую актуальность. Согласно данным Международной Федерации по диабету, частота встречаемости ГСД среди населения земного шара будет неуклонно расти, что связано, в том числе и с эпидемией ожирения в мире. В нашей стране распространенность ГСД достигает 14%.

В настоящее время известно, что ГСД является независимым фактором риска развития акушерских и перинатальных осложнений. В исследовании НАРО и по данным отечественных исследований наличие гестационного сахарного диабета во время беременности приводит к увеличению частоты развития таких серьезных осложнений, как гестационная артериальная гипертензия (23,3-35,8%), преэклампсия (17,9-26,7%), преждевременные роды (10,2-24%), макросомия (15,7-26,7%) и диабетическая фетопатия (28,4-61,7‰), внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного (7,7-12,5‰), дистоция плечиков и родовой травматизм (1,7-3,0‰), перинатальная смертность (5,9-17,4‰).

Согласно современным представлениям, ГСД может потенцировать формирование угрозы прерывания беременности и характеризуется нарушением углеводного и липидного обменов, а, следовательно, и адипогенеза. Имеющиеся эндокринные нарушения ведут к формированию осложнений течения беременности и развитию перинатальной патологии. В

данной работе впервые описаны особенности адипогенеза при ГСД в сочетании с угрозой прерывания беременности, а также оценено его влияние на течение беременности и перинатальные исходы.

В работе Афоной В.А. подробно освещено изменение ряда факторов, регулирующих процессы адипогенеза. В связи с этим работа Афоной В.А., посвященная особенностям липидного профиля и адипогенеза при ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре и разработке новых критериев прогнозирования осложнений беременности и перинатальной патологии, является актуальной, имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

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

Достоверность полученных в работе результатов, обоснованность научных положений, выводов и заключений не вызывает сомнения и базируется на продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению диссертационного исследования. Материалы, представленные в диссертации, основаны на достаточном объеме проведенных исследований: было обследовано 228 беременных женщин, из которых 100 - с угрозой прерывания беременности и ГСД, впервые выявленным на момент госпитализации, 100 - с угрозой прерывания беременности и 28 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Для решения поставленных задач проведен базовый спектр обследования, а также современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Определены четкие критерии включения и исключения в обследуемых группах. Доказательность научных положений и выводов, значимость прогностических моделей обоснованы современными методами статистического анализа.

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

Соискателем Афониной В. А. впервые на основании данных липидомного анализа и экспрессии генов-регуляторов адипогенеза, исследованных у женщин с ГСД и угрозой прерывания во втором триместре беременности, установлены факторы риска рождения детей, маловесных к сроку гестации, а также детей с макросомией.

Автором впервые установлено, что беременность, осложненная ГСД, протекает на фоне высокой концентрации факторов, стимулирующих адипогенез - белков-переносчиков жирных кислот, экспрессированных на адипоцитах и макрофагах (FABP4) и усиления экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами. При этом у пациенток с сочетанием ГСД и угрозы прерывания беременности во втором триместре выявлена активация FAS-зависимого апоптоза на фоне и низкой экспрессии ингибитора адипогенеза Pref-1 в сравнении с женщинами с угрозой прерывания беременности без ГСД. Система FAS-рецептор—FAS-лиганд при своей активации может оказывать целый спектр биологических эффектов, одними из основных являются воспалительный процесс и FAS-зависимый апоптоз, реализуемые за счет активации целого ряда таких сигнальных путей, как MAPK, NF κ B, JNK, ERK. Данные изменения способствуют формированию воспалительного ответа и активации адипогенеза в жировой ткани у пациенток с ГСД, что, в свою очередь реализуется развитием угрозы прерывания беременности.

С другой стороны, выявленные автором нарушения экспрессии гена энергетического обмена мРНК PPAR- γ в сочетании с активацией адипогенеза и FAS-зависимого апоптоза может приводить к формированию задержки роста плода, а в случае преобладания процессов адипогенеза над процессами апоптоза - к формированию макросомии плода. Автором разработаны два способа прогнозирования осложнений течения беременности в виде задержки роста плода и рождения детей, маловесных к

сроку гестации, а также макросомии, заключающихся в определении содержания синтезирующего жирные кислоты белка FABP4 и синтазы жирных кислот в сыворотке периферической крови женщин.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В ходе научного исследования были получены результаты, позволяющие расширить представления об особенностях адипогенеза у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрозой прерывания беременности во втором триместре. Нарушение регуляции липидного обмена сопряжена с осложнениями течения беременности, реализующихся в виде угрозы прерывания беременности и нарушения роста плода. Показано, что увеличение концентрации связывающего жирные кислоты белка 4 в сыворотке периферической крови женщин с гестационным сахарным диабетом и угрозой прерывания беременности во втором триместре ведет к формированию задержки роста плода и рождению детей, маловесных к сроку гестации. Снижение содержания синтазы жирных кислот в сыворотке периферической крови у данной группы женщин сопряжено с формированием макросомии. На основании полученных данных Афониной В.А. разработаны новые способы прогнозирования осложнений течения беременности и перинатальных исходов у женщин с гестационным сахарным диабетом угрозой прерывания беременности во втором триместре, получены два патента на изобретение.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Разработанные способы прогнозирования макросомии плода, а также ЗРП и рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по определению в сыворотке периферической венозной крови синтазы жирных кислот и связывающего жирные кислоты белка 4 прошли предрегистрационное испытание в клинике федерального государственного бюджетного

учреждения «Ивановский научно - исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно - исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Афоной В.А. изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 3 рисунками. Цель работы соответствует теме исследования, задачи, сформулированные автором, помогают в раскрытии цели. Структура и содержание глав диссертационной работы построены в логической последовательности. Библиографический список достаточен, содержит 174 источника литературы, из них - 65 отечественных и 109 - иностранных авторов; доля источников литературы, давностью до пяти лет составляет 83,5% (142/170).

Обзор литературы, посвященный описанию современных представлений о факторах риска ГСД и особенностях адипогенеза при гестационном сахарном диабете, в достаточной степени отражает современное состояние изучаемой проблемы. Проведенный литературный анализ является логической базой для анализа собственных данных автора. Во второй главе описаны дизайн исследования, контингент, критерии включения в исследование и исключения, материал и методы исследования.

Две главы диссертации, посвященные результатам собственных исследований, изложены логично и последовательно раскрывают задачи настоящей диссертационной работы.

В третьей главе автором подробно изложены результаты клинического анализа пациенток с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре. Установлено, что у данных пациенток, финал беременности, закономерно чаще осложнялся либо формированием поздней задержки роста плода, либо развитием макросомии плода на фоне диабетической фетопатии. Женщины основной группы, родившие детей с макросомией, отличались экстернальным типом пищевого поведения, тогда как анамнез женщин основной группы наблюдения, родивших детей, маловесных к сроку гестации, значимо чаще был осложнен невынашиванием беременности и ИЦН при настоящей беременности.

В четвертой главе, посвященной характеристике липидного обмена женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре, раскрыты механизмы эпигенетической регуляции адипогенеза и транспорта жирных кислот, потенцирующих нарушение энергетического обмена, активацию провоспалительных факторов и FAS-зависимого пути апоптоза, способствующих реализации акушерских и перинатальных осложнений у пациенток основной группы исследования. В обсуждении результатов проводится сопоставление полученных автором результатов с имеющимися данными в отечественной и зарубежной литературе.

Работа обладает внутренним единством и содержит подробные результаты статистического анализа, необходимые для обоснования сделанных выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важность для врачей акушеров-гинекологов. Принципиальных замечаний к работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы задать вопрос:

1. На основании проведенных исследований, в чем Вы видите различия

в

механизмах формирования поздней задержки роста плода либо макросомии

плода у пациенток с гестационным сахарным диабетом и угрозой прерывания беременности во втором триместре?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате диссертации изложено основное содержание работы, представлен фактический материал, полученный соискателем. Приведено подробное описание материалов и методов, использованных в работе, дающее полноценное представление о методологии проведенного исследования. Автореферат соответствует основным идеям и выводам диссертации, позволяет оценить ее новизну, практическую и научную значимость. В автореферате диссертации приведено достаточное количество фактического материала для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования полно опубликованы в 14 печатных работах, из них 6 печатных работ в рецензируемых журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Министерством науки и образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 2 патента на изобретение.

Заключение

Диссертационная работа Афониной Викторией Алексеевной на тему «Особенности адипогеза у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрозой прерывания беременности во втором триместре», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение актуальной задачи – разработки критериев прогнозирования осложнений беременности и формирования перинатальной патологии у пациенток с гестационным сахарным диабетом и угрозой прерывания беременности во втором триместре на основе анализа липидного профиля и регуляции адипогенеза, что имеет существенное значение для науки и акушерско-гинекологической практики и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Афолина Виктория Алексеевна достойна присуждения искомой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент,
(3.1.4 – Акушерство и гинекология)
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мелкозерова Оксана Александровна

Подпись д.м.н., доцента Мелкозеровой О.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор



Мальгина Галина Борисовна

«13» августа 2024г.

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1
E-mail: omm@niiom.ru
Телефон: +7 (343) 371-87-68