

«УТВЕРЖДАЮ»

**Директор государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»**

д.м.н., профессор В. А. Петрухин

2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертации Григорьянца Армена Александровича «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

В настоящее время отмечается увеличение частоты сахарного диабета среди беременных как в России, так и во всем мире. Беременность при сахарном диабете в большинстве случаев сопровождается акушерскими осложнениями, которые могут быть причиной неблагоприятного исхода как для плода, так и для матери. Одной из проблем, возникающей при родоразрешении беременных с сахарным диабетом, являются аномалии родовой деятельности, которые трудно прогнозировать и которые приводят к экстренному абдоминальному родоразрешению и перинатальным осложнениям. В ряде исследований указывается на участие цитокинов и релаксантов, таких как окситоцин и релаксин в процессах родовой деятельности и продемонстрирована связь между наступлением родов и модификацией указанных биоактивных регуляторов сократительной активности матки. Однако динамика продукции этих компонентов в процессе родовой деятельности, и при ее нарушениях у беременных с сахарным диабетом изучена недостаточно и требует дальнейших

исследований. Поэтому актуальность работы Григорьянца А.А. не вызывает сомнений.

Научная новизна и достоверность полученных результатов

Впервые установлено, что у женщин с физиологическим течением беременности отмечается преимущественно правосторонний паттерн маточной активности, для которого характерен определённый баланс контрактильных биорегуляторов (цитокинов и релаксантов), проявляющийся в уменьшении накануне родов уровня ФНО- α , ИЛ-1 β и ТФР- β на фоне повышения уровня релаксина и окситоцина. Впервые у женщин с диабетом, развившемся во время беременности, на фоне двусторонних маточных контракций, накануне родов выявлены односторонние с физиологическими родами изменения изученных цитокинов и релаксантов фетоплацентарного комплекса, которые являются предикторами реакций, приводящих к сокращению матки, что свидетельствует об отсутствии риска развития аномалий родовой деятельности. Впервые у женщин с сахарным диабетом 1 типа на фоне достоверного увеличения ТФР- β , ФНО- α и снижения продукции окситоцина и релаксина, происходит выраженное подавление механизмов, инициирующих маточную активность, что приводит к возникновению дискоординации родовой деятельности. Впервые у женщин с сахарным диабетом и отсутствием маточных контракций накануне родов и ухудшением показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, проявляющимся патологическими паттернами на кардиотокограмме, свидетельствует о дистрессе плода.

Достаточный объем выборки, рациональный дизайн исследования, использование в работе современных методов исследования, применение актуальных методов математической обработки подтверждают достоверность полученных и обработанных результатов, обоснованность научных положений и выводов в рамках выполнения кандидатской диссертации.

Значимость результатов для науки и практики

В результате проведенных исследований получен ряд новых научных данных по прогнозированию дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом. У женщин с сахарным диабетом 1 типа накануне родов (37 нед.) был рассчитан коэффициент соотношения интерлейкина ИЛ-1 β к окситоцину, позволяющий при его значениях 4,1 и выше прогнозировать развитие аномалий родовой деятельности. У женщин с диабетом, развившемся во время беременности (ГСД) было выявлено снижение продукции окситоцина <0,54 пг/мл и релаксина <954,5 пг/мл накануне родов (37 нед.), позволяющий прогнозировать риск развития аномалий родовой деятельности.

Структура и содержание работы

Текст диссертации изложен на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 124 отечественных и 79 иностранных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 26 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность и цель проведенного исследования. Для полного раскрытия заявленной темы и достижения цели автором было сформулировано 5 задач.

Первая глава содержит обзор литературы по теме диссертации, в ней подробно освещены вопросы актуальности проблемы аномалий родовой деятельности и механизмов их формирования, связь с сахарным диабетом 1 типа и гестационным, особенности клинической картины и современные методы диагностики данных заболеваний. Автор обозначил проблему отсутствия высокоточных маркеров ранней диагностики аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования.

Пациентки были распределены по группам следующим образом: первую группу составили 433 беременные с физиологическим течением гестационного

периода и родов; вторую – 545 беременных, с раннее существовавшим инсулинзависимым сахарным диабетом; третью – 622 с сахарным диабетом, возникшим во время беременности.

Критериями включения были обозначены следующие условия; первобеременные первородящие женщины с физиологическим течением беременности, женщины, у которых во время беременности развился сахарный диабет (ГСД), а также беременные с существующим до беременности СД 1 типа в стадии компенсации. У всех исследуемых была одноплодная беременность, наступившая без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Беременные с сахарным диабетом 1 типа проходили прегравидарную подготовку, включавшую консультацию эндокринолога.

Критериями исключения были: женщины с декомпенсированными формами эндокринной и экстрагенитальной патологией, беременные с плодами, имеющими наследственные и хромосомные отклонения, беременные, после программы ВРТ и женщины, отказавшиеся принять участие в данном исследовании. Беременные женщины с выявленным во время гестации манифестным СД.

В последующих 3 и 4 главах изложены собственный материал исследования, а также диагностические критерии аномалий родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом.

Личный вклад автора

Автору лично принадлежит идея и дизайн исследования, им осуществлены распределение и набор пациенток по группам, статистическая обработка и анализ полученных данных, на основании которых разработаны диагностические критерии осложнений сахарного диабета в родах.

Публикации по результатам исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 9 статей в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, получен 1 патент.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты исследования используются в работе родильного отделения Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России, родильного отделение МБУЗ «Городская больница №7 г. Ростова-на-Дону», акушерского отделения патологии беременных ГБУЗ СК «Кисловодский межрайонный родильный дом».

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Для решения поставленных задач было обследовано достаточное количество пациенток (1600 женщин) репродуктивного возраста, из них 433 пациенток с физиологическим течением беременности и родов; 545 – с сахарным диабетом 1 типа и 622 – с диабетом, развившимся во время беременности (ГСД). В работе использованы современные инструментальные и лабораторные методы исследования.

Материалы диссертации достаточно апробированы на конференциях и конгрессах международного, федерального и местного значения.

Объем выполненных исследований достаточен для получения достоверных результатов. Результаты работы корректно оформлены, верифицированы при помощи современных методов статистического анализа, что позволяет считать полученные результаты и их трактовку убедительными. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы на основе собственных результатов и полностью отражают проведенные исследования.

Представленный автореферат соответствует по содержанию диссертационной работе, оформлен согласно требованиям ВАК РФ. В автореферате представлены основные результаты исследования, положения,

К данной работе есть ряд замечаний. Формулировка 1-й задачи некорректна, поскольку понятие «заболеваемости» имеет значение, отличное от того, что исследовано в данной работе (частота сахарного диабета среди беременных Ростовской области). Также в автореферате нет данных о частоте аномалий родовой деятельности среди беременных обследованных групп, нет указаний на частоту кесарева сечения и структуру показаний к нему, не указано, проводилось ли сопоставление изученных критериев исследования: фактора некроза опухоли- α , трансформирующего фактора роста- β , интерлейкина-1 β , окситоцина и релаксина с наличием (или отсутствием) аномалий родовой деятельности. Данные недочеты можно отнести к недостаткам оформления автореферата, и они не умаляют достоинств диссертационной работы Григорьянца А.А.

Заключение

Диссертационная работа Григорьянца Армена Александровича «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача, касающаяся прогнозирования аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций, работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), а ее автор Григорянц А.А. заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Отзыв о научно-практической

ценности диссертации Григорьянца А.А. на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом» обсужден и утвержден на заседании врачей и научных сотрудников ГБУЗ МО МОНИИАГ

«22» апреля 2021 года (протокол №13)

Д.м.н., заслуженный деятель науки Московской области,
ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А
guzmoniiaag@gmail.com

В.М. Гурьева

Подпись д.м.н., профессора Гурьевой В.М. заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук

«22» апреля 2021 года

И.Г. Никольская



В диссертационный совет Д 208.008.10
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Григорьянца Армена Александровича на тему:
«Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой
деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 –
Акушерство и гинекология.

| | |
|---|---|
| Полное название ведущей организации | Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» |
| Сокращенное название ведущей организации | ГБУЗ МО МОНИИАГ |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации | Петрухин Василий Алексеевич доктор медицинских наук (14.01.01), профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации | Гурьева Вера Маратовна, доктор медицинских наук (14.01.01), заслуженный деятель науки Московской области, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИИАГ |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание лица, утвердившего отзыв | Петрухин Василий Алексеевич доктор медицинских наук (14.01.01), профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ |

Список основных публикаций работников ведущей организации ГБУЗ МО МОНИИАГ по диссертации Григорьянца Армена Александровича на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», за последние 5 лет

| № | Основные публикации |
|---|--|
| 1 | Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной |

| | |
|---|---|
| | гипергликемией / М. А. Плеханова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 7. – С. 469-475. |
| 2 | Математическое прогнозирование результата родов у матерей с сахарным диабетом 2 типа / И. В. Баринова, В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов [и др.] // Вестник Национального исследовательского ядерного университета МИФИ. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 179-187 |
| 3 | Сахарный диабет типа MODY2 и беременность: оценка влияния инсулиновтерапии на весо-ростовые показатели новорожденного в зависимости от его генотипа / Н. А. Зубкова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин [и др.] // Сахарный диабет - пандемия XXI : сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологический конгресс с международным участием, Москва, 28–03 февраля 2018 года / ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва: УП Принт, 2018. – С. 399-400. |
| 4 | Тяжелая преэклампсия и мутация в гене HNF4A (MODY1): клиническое описание / В. М. Гурьева, М. Е. Яблокова, Ф. Ф. Бурумкулова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 3. – С. 282-288. |
| 5 | Первое описание гестационного сахарного диабета и HELLP синдрома у пациентки с мутацией в гене HNF4A (MODY1) / М. Е. Яблокова, В. М. Гурьева, Ф. Ф. Бурумкулова [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии : сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием, Москва, 01–04 марта 2017 года / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва: УП Принт, 2017. – С. 59. |

Адрес ведущей организации

| | |
|----------|---|
| Индекс | 101000 |
| Город | г. Москва |
| Улица | ул. Покровка |
| Дом | 22 А |
| Телефон | +7 (495) 623-31-71 +7(495) 624-88-08 |
| E-mail | guzmoniiag@gmail.com |
| Web-сайт | http://moniiag.ru |

Ведущая организация подтверждает, что Григорьянц А.А. не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Ирина Георгиевна Никольская

Председателю совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук
Д 208.008.10 на базе ФГБОУ ВО
«Волгоградского государственного
медицинского университета»
Минздрава России
д.м.н. профессору Стаценко М.Е.

Уважаемый Михаил Евгеньевич!

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области дает свое согласие выступить в роли ведущей организации по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Григорьянца Армена Александровича на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом» по специальности 14.01.01 - «Акушерство и гинекология».

В отзыве будет отражена актуальность темы, связь с общественными задачами, новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. А также значимость результатов для науки и клинической практики с указанием путей использования результатов, соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации, соответствие или несоответствие диссертации пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. В редакции Постановления Правительства РФ от
«01» октября 2018 г. № 1168

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной

НИИ акушерства и гинекологии»

Министерства здравоохранения **Московской области**,

Доктора медицинских наук

Nikolskaya.55@bk.ru



Ирина Георгиевна Никольская