

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Пенжояна Григория Артемовича, на диссертационную работу Григорьянца Армена Александровича на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 –акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Одной из важных проблем современного акушерства является нарушение процессов регуляции родовой деятельности и связанные с ней проявления в родах аномалии сократительной активности матки. Слабость родовой деятельности обычно встречается в 10-12% случаев, а в 1-3% от общего числа родов развивается дискоординация родов. Несмотря на огромные усилия и применяемые различные методы профилактики, лечения дискоординации родовой деятельности проблема остается окончательно не решенной, что приводит к увеличению числа оперативных родоразрешений, и как следствие – септических осложнений. Кроме того, гипоксические и ишемические состояния плода, возникающие при аномалиях родовой деятельности, ведут к увеличению перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных. Все это усугубляется, если у беременной имеется инсулинов зависимый сахарный диабет или развившийся во время беременности (гестационный, ГСД).

Исследование биоактивных веществ, принимающих участие в регуляции родов, к которым относятся некоторые цитокины и релаксанты показало участие их в инициации и развитии родовой деятельности.

Все вышеизложенное подтверждает, что диссертационная работа Григорьянца Армена Александровича, цель которой разработка новых методов прогнозирования аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом на основании изучения влияния цитокинов и релаксантов на сократительную активность матки, является чрезвычайно актуальной и своевременной.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений.

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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ТФР- $\beta$  на фоне повышения уровня релаксина и окситоцина.

Впервые у женщин с диабетом, развившемся во время беременности, на фоне двусторонних маточных сокращений, 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- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и снижения продукции окситоцина и релаксина, происходит выраженное подавление механизмов, инициирующих маточную активность, что приводит к возникновению дискоординации родовой деятельности.

## **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Автором показано, что определённый баланс биорегуляторов сократительной активности матки (цитокинов и релаксантов), проявляющийся в снижении накануне родов (37 нед.) уровня ТФР-β, ФНО-α и ИЛ-1β на фоне повышения релаксина и окситоцина, необходим для генерализации маточной активности при которой происходит повышение вротриамниального давления, способствующего раскрытию шейки матки и развитию физиологической родовой деятельности.

Выявлено, что в группе женщин с диабетом, развившемся во время беременности накануне родов (37 нед.) выявлены односторонние изменения в уровне ТФР-β, ФНО-α, окситоцина и релаксина с физиологическими родами.

Установлено, что у беременных с ГСД обнаруженное снижение продукции окситоцина и релаксина в 37 нед. беременности является предикторами развития аномалий родовой деятельности.

Выявлено, что накануне наступления родов (37 нед.) у женщин с сахарным диабетом 1 типа повышение ИЛ-1β (в 2,7 раза), а также снижение окситоцина (на 76%), приводят к развитию аномалии родовой деятельности.

Показано, что критерием выбора тактики ведения родов при сахарном диабете 1 типа ГСД является определение в сыворотке крови накануне родов (37 нед.) уровня ИЛ-1β, окситоцина и релаксина в сочетании с показателями контракtilной активности матки.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные автором данные существенно расширяют представления о роли биорегуляторов (цитокинов и релаксантов) в развитии аномалий сократительной активности матки.

На основании проведённых исследований накануне родов (37 нед.) у женщин с сахарным диабетом 1 типа был установлен коэффициент соотношения ИЛ-1 $\beta$ /окситоцин, позволяющий при его значениях 4,1 и выше прогнозировать развитие аномалий родовой деятельности.

У женщин с диабетом развившемся во время беременности (ГСД) выявленное снижение продукции окситоцина < 0,54 пг/мл и релаксина < 954,5 пг/мл (в 37 нед.) позволило прогнозировать риск развития аномалий родовой деятельности.

Разработаны и адаптированы для практического использования способы тактики ведения родов у женщин с сахарным диабетом, подтвержденные получением патента.

Установлено, что наиболее высокую диагностическую значимость у женщин с сахарным диабетом 1 типа имеет коэффициент ИЛ-1 $\beta$ /окситоцин, позволяющий прогнозировать развитие аномалий родовой деятельности.

#### **Достоверность и апробации результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях**

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточный объем наблюдений, использование широкого спектра современных биохимических и физиологических методов исследования, в том числе учета и оценки результатов, обеспечивающих высокую точность определения, а также адекватных методов статистического анализа данных.

Материалы диссертации широко представлены на Российских и международных конференциях, конгрессах и симпозиумах.

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», в акушерского отделения патологии беременных ГБУЗ СК «Кисловодский межрайонный родильный дом».

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 9 статей в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, получен 1 патент. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация изложена 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.

Диссертация написана хорошим литературным языком. Главы разделены на подразделы, логично связанные между собой.

Во введении раскрывается актуальность темы исследования, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 представлен обзор литературы, посвященный роли сахарного диабета (гестационного и 1 типа) в исходе родов для матери и плода, развитию аномалий родовой деятельности и рискам родоразрещения, роли цитокинов и релаксантов в процессе регуляции родовой деятельности и современным подходам к диагностике функционального состояния подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» на различных этапах физиологической и осложненной беременности.

Из обзора вытекает актуальность темы, цели и задач исследование.

Глава 2 содержит характеристику дизайна, материала и методов исследования, использованных в работе. Методы исследования и статистического анализа данных соответствуют цели и задачам исследования.

В главе 3 и 4 подробно изложены результаты основных этапов работы, полученные лично автором.

В главе 5 проводится обсуждение полученных результатов, дается их интерпретация и сравнительный анализ с данными других исследователей,

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие что при данных осложнениях беременности (СД 1 типа и ГСД) при изменении синхронности действия изученных цитокинов и релаксантов важная роль принадлежит ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$  и ИЛ-1 $\beta$ , а также окситоцину и релаксину. Указывается, что беременность и диабет, оказывают отрицательное влияние друг на друга и являются важной проблемой, как в медицинском, так и в социальном аспекте, что определяет беременных женщин, больных СД 1 типа и ГСД, а также их новорожденных в группу высокого риска по заболеваемости и смертности.

Следует отметить, что выявленные корреляции и проведенный ROC-анализ позволили не только говорить об общих признаках в регуляции родовой деятельности, но и о наличии специфических взаимозависимостей для каждого изученного осложнения беременности.

В заключении обоснованы маркеры, позволившие прогнозировать течение беременности и тактику ведения родов при изученных осложнениях.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты исследования и основные положения диссертации. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Тематика диссертационного исследования посвящена изучению биорегуляторов сократительной активности матки (цитокинов и релаксантов) и оценки функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод» при физиологической беременности и осложненной сахарным диабетом (1 типа и ГСД).

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

### **ВОПРОСЫ**

1. В чем проявилась разница родов, используя полученный коэффициент соотношения
2. Какова взаимосвязь функциональных показателей и биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом

Вопросы и замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств работы и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работы в целом.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Григорьянца Армена Александровича на тему «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны новые методы прогнозирования тактики ведения родов у женщин с сахарным диабетом.

Диссертационная работа А.А. Григорьянца, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 –акушерство и гинекология», по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Григорьянц Армен Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 – акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный врач РФ,  
заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России

Пенжоян Григорий Артемович



Ковелина Татьяна Афанасьевна

Подпись профессора Г.А. Пенжояна «заверяю»  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России,  
доктор философских наук, профессор

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г.Краснодар,  
ул. Митрофана Седина 4, (Центральный микрорайон)  
email: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru)  
телефон: 8(86160)268 36 84

**Сведения об оппоненте**

**по докторской диссертации Григорьянц 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**

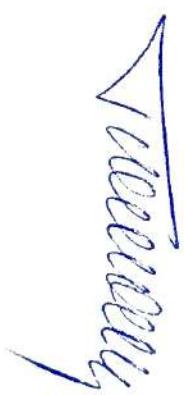
Фамилия Имя Отчество	Год рожден ия, гражда нство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой зашита диссертация)	Ученое звание (по специальности и отрасли науки)	Шифр
Пенжоян Григорий Артемович	4 июля 1958.р .	ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет. г.Краснодар Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС	Д.М.Н. – 14.00.33 – общественное здравоохранен ие	профес -сор	14.01.01

4. Сахарный диабет первого типа и беременность:  
клинические перспективы. Современные проблемы  
науки и образования. 2016.  
№ 4. С. 76.

5. Особенности течения беременности и родов у  
женщин с гестационным сахарным диабетом и  
дискоординацией родовой деятельности.  
Современные проблемы науки и образования.  
2016. № 4. С. 80.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии ФПК и ППС  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



Пенкоян Григорий Артемович

Подпись профессора Г.А. Пенкояна «заверяю»  
ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России,  
доктор философских наук, профессор

Ковалина Татьяна Афанасьевна

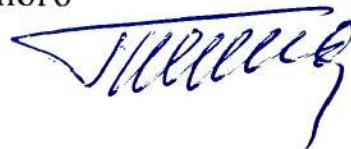


## СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Пенжоян Григорий Артемович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета, согласен быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Григорьянц Армена Александровича соискателя 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 в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ

Заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии ФПК и ППС  
ФГБОУ ВО Кубанского государственного  
медицинского университета



Г.А. Пенжоян