ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела гинекологии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Тиселько Алены Викторовны на диссертационную работу Давиденко Ильи Юрьевича «Различные подтипы гестационного сахарного диабета: патогенез, клиническая характеристика, диагностические критерии, особенности лечения», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день актуальность проблемы гестационного сахарного диабета не вызывает сомнений, поскольку гипергликемия во время беременности отмечается у 21 миллиона женщин во всём мире, и 80% этих случаев связаны именно с гестационным сахарным диабетом. До настоящего времени гестационный сахарный диабет представляет крайне серьёзную угрозу как здоровью матери, так и здоровью новорожденного ввиду риска развития таких осложнений, как преэклампсия, макросомия, родовые травмы, неонатальная гипогликемия, а также мертворождение. Более того, гестационный сахарный диабет является фактором риска развития в будущем целого ряда заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, как у матери, так и у потомства.

Согласно данным исследований последних лет, сложилось представление о гетерогенности гестационного сахарного диабета (ГСД) и высказано предположение о наличии различных подтипов ГСД исходя из преобладания патогенетического механизма: с преобладанием дефекта β-клеток, инсулинорезистентности или сочетания этих нарушений. Однако до сих пор нет единого представления о фенотипических, клинико-анамнестических характеристиках различных подтипов ГСД, уровнях провоспалительных и противовоспалительных адипоцитокинов у данной когорты обследуемых. Одним из нерешённых вопросов оценки метаболических нарушений у женщин с ГСД является отсутствие единых стандартов определения маркеров инсулинорезистентности. Для верификации различных подтипов гестационного сахарного диабета используются разнообразные индексы оценки инсулинорезистентности, однако даже для данных индексов во всех

исследованиях применяются различные точки отсечения, что не позволяет сформировать единые диагностические критерии.

Безусловный интерес представляет изучение вопросов, поставленных в диссертационной работе, поскольку ранняя диагностика подтипов ГСД и возможность выбора персонифицированной тактики лечения позволят улучшить исходы беременности у данной категории больных и способствовать сохранению здоровья потомства.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Давиденко И. Ю., обоснованы, поскольку, во-первых, базируются на достоверных данных, а во-вторых, являются результатом многоступенчатого статистического анализа. Объектом диссертационного исследования были беременные женщины с ГСД. Дизайн исследования выстроен логично и включал три последовательных этапа: ретроспективный (анализ базы данных 474 женщин с ГСД), в рамках которого проведён анализ особенностей их ведения на современном этапе; экспериментальный, включавший изучение морфологии эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы у экспериментальных животных с ГСД (в исследование включены 50 самок и 15 самцов белых нелинейных крыс); проспективный, в рамках которого обследованы 164 беременные женщины с ГСД, разделённые на две группы на основании созданной диагностической математической модели: группу с преобладанием дисфункции β-клеток поджелудочной железы и группу с преобладанием инсулинорезистентности. В дальнейшем был определён вид лечения и оценена эффективность выбранной тактики в достижении целевого уровня гликемии.

Основные гипотезы были выдвинуты на ретроспективном и экспериментальном этапах исследования и успешно подтверждены на клиническом проспективном этапе, что в совокупности с вышеизложенными аспектами свидетельствует об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации И. Ю. Давиденко.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Результаты, научные положения, выводы и рекомендации диссертации представляются достоверными, поскольку выполненная работа соответствует всем основным принципам проведения научных исследований:

- научная гипотеза основывается на известных данных ведущих мировых научных групп, изучающих подтипы гестационного сахарного диабета;
- выбранные типы исследований на различных этапах соответствуют поставленным цели и задачам работы;
- методы исследования стандартизованы, выполнены на сертифицированном оборудовании;
- исходные данные, а также данные, полученные в ходе эксперимента и проспективной части исследования, были проанализированы с помощью современных статистических методик сбора и обработки исходной информации.

Оценка эффективности прогностических моделей проведена с помощью общепринятых процедур биомедицинской статистики: логистической регрессии с расчётом отношения шансов и 95% доверительного интервала, чувствительности, специфичности, а также площади под ROC-кривой.

В представленной диссертационной работе впервые реализован комплексный подход, направленный на улучшение диагностики различных подтипов гестационного сахарного диабета и оптимизацию выбора тактики лечения:

- на основании представлений о неоднородности гестационного сахарного диабета, сформированных по результатам обзора современной научной литературы (первый этап исследования);
- на основании данных эксперимента (второй этап), отражающих морфологические изменения поджелудочной железы при различных вариантах дисгликемии в период гестации;
- на основании результатов использования диагностических математических моделей, оптимизации постановки диагноза и выбора оптимального лечения.

Неоднократное представление результатов работы на всероссийских научно-практических конференциях свидетельствует о значимости полученных результатов как в научном, так и в практическом плане.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом

Диссертация Давиденко И. Ю. написана в традиционном стиле, хорошим языком. Структура работы включает введение, описание материалов и методов исследования, три главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, обсуждение перспектив дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Для наглядности предоставленного материала диссертация содержит достаточное количество графических материалов.

Во введении диссертант обосновывает актуальность выполненного исследования, на основании чего отчётливо формулирует цель и задачи, выделяет научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе (обзор литературы) изложены самые современные данные по проблеме изучения различных подтипов нарушения углеводного обмена у беременных с ГСД. Информация представлена логично, обоснована целесообразность исследования патогенетических, диагностических и лечебных аспектов, необходимых для своевременной диагностики различных подтипов гестационного сахарного диабета.

Во второй главе представлен дизайн работы с уточнением задачи каждого этапа исследования и общей характеристикой клинических групп больных. Перечислены основные принципы формирования объёма выборок пациентов, аргументирован выбор типа исследования, критериев включения и исключения. Подробно описаны методология и методика обследования пациентов. При анализе диссертационной работы следует отметить высокий методический уровень её исполнения. Использованные в работе методики удовлетворяют требованиям клинического исследования, результаты проанализированы методами вариационной статистики.

В следующих трёх главах в логичной последовательности представлены собственные результаты. Стоит отдельно отметить следующие достоинства работы, представленные диссертантом.

Выводы по результатам каждого этапа исследования соответствуют поставленным задачам и методам исследования. В частности, в соответствии с задачей первого этапа приводятся данные о фенотипических признаках и биохимических показателях пациенток с гестационным сахарным диабетом, а также о качестве проводимого лечения. Одной из сильных сторон диссертационной работы является

проведение эксперимента (второй этап). В соответствии с задачей второго этапа представлены результаты исследования морфологических изменений поджелудочной железы в зависимости от типа нарушений углеводного обмена: с преобладанием дисфункции β-клеток или с преобладанием инсулинорезистентности. В работе проведена оценка уровня адипоцитокинов как предикторов инсулинорезистентности, и на основании полученных данных сформирована прогностическая патогенетическая модель развития различных нарушений углеводного обмена в период гестации.

Согласно задачам третьего этапа, продемонстрирована эффективность проводимой терапии гестационного сахарного диабета в зависимости от его подтипа, а также сформировано представление о возможных генетических маркерах подтипов гестационного сахарного диабета.

В разделе «Обсуждение результатов» автор сопоставляет собственные результаты проведённого исследования с литературными данными. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и отражают содержание работы. В целом такой стиль изложения создаёт основу не только для обсуждения дискуссионных вопросов, но и для формирования научных гипотез для дальнейших исследований.

Остальные разделы диссертации, а именно заключение, выводы и практические рекомендации, лаконичны, корректны, обоснованы и соответствуют поставленным целям и задачам. Список литературы представлен работами авторитетных международных и российских исследователей, занимающихся изучением подтипов гестационного сахарного диабета.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В настоящем диссертационном исследовании определены диагностические критерии подтипов гестационного сахарного диабета, что вносит существенный вклад в доказательную базу для дальнейшего изучения оптимальных сроков диагностики, а также для использования разработанных критериев в различных популяциях. Полученные в работе данные о полиморфных маркерах, связанных с риском развития гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью, диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на генотипирование нарушений углеводного обмена во время гестации.

Разработанная И. Ю. Давиденко диагностическая модель для выявления различных подтипов ГСД представляется доступной для клинической практики и позволит осуществлять персонифицированный подход к диагностике и лечению различных подтипов ГСД.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 15 — в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Научные работы полностью отражают содержание диссертационного исследования. Основные результаты исследования были представлены в виде докладов и обсуждены на всероссийских и зарубежных научных конференциях.

Основные гипотезы, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и соответствуют основному содержанию диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Личный вклад

Личный вклад Давиденко И. Ю. в диссертационное исследование включал все этапы планирования и проведения научной работы, разработку дизайна исследования, глубокий анализ архивных данных, поиск и отбор пациенток, соответствующих критериям включения в исследование.

Помимо этого, автором проработано значительное количество актуальной медицинской литературы и научных статей, посвящённых теме диссертационного исследования, а также подготовлены статьи к публикации в печатных изданиях, доклады и выступления на конференциях. Давиденко И. Ю. самостоятельно выполнил всестороннюю статистическую обработку полученных данных, обеспечив их достоверность и научную обоснованность.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе И.Ю. Давиденко нет. В рамках научной дискуссии хотелось бы уточнить следующее:

1. Для обоснования выводов и рекомендаций по тактике лечения различных подтипов ГСД на проспективном этапе работы целесообразно предоставить данные об акушерских и перинатальных исходах в различных подгруппах ГСД.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Уточните, какое количество жиров в рационе получали пациентки с различными подтипами ГСД для уменьшения липотоксичности, которая лежит в основе как дисфункции β-клеток, так и нарастания инсулинорезистентности во второй половине беременности.
2. Что, по результатам вашей работы, является основным обоснованием для рекомендации, что при подтипе ГСД с преобладанием дисфункции β-клеток целесообразно инициировать инсулинотерапию только через 1 месяц после использования диетотерапии, а в группе с преобладанием инсулинорезистентности с первых дней терапии: данные гликемии по результатам самоконтроля 4 или более раз в день или данные непрерывного мониторирования глюкозы? (Выводы 8 и 9.)
3. Можете ли вы предоставить данные об акушерских и перинатальных исходах у женщин, включённых в проспективный этап исследования, при различных подтипах ГСД?
4. Владеете ли вы информацией о результатах орального глюкозо-толерантного теста в послеродовом периоде у обследованной группы?

Вышеуказанные вопросы носят уточняющий характер, не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования И. Ю. Давиденко. Таким образом, диссертационная работа представляет собой завершённый, научно аргументированный и хорошо изложенный научный труд.

Заключение

Диссертационная работа Давиденко Ильи Юрьевича «Различные подтипы гестационного сахарного диабета: патогенез, клиническая характеристика, диагностические критерии, особенности лечения», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является завершённой и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема — разработка дифференциального подхода к диагностике различных типов ГСД, создан персонализированный алгоритм ведения беременных с различными типами гестационного сахарного диабета, который позволит улучшить исходы беременности у женщин с ГСД и предотвратить развитие

неинфекционных заболеваний в дальнейшей жизни, что имеет важное научное и практическое значение для современной медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9–14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 16 октября 2024 г.), с актуальными изменениями и дополнениями, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Давиденко Илья Юрьевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент
Ведущий научный сотрудник
отдела гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
доктор медицинских наук Алена Викторовна Тиселько

Подпись доктора медицинских наук Алены Викторовны Тиселько заверяю:

Учёный секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
кандидат медицинских наук Екатерина Вадимовна Коптеева

«14» мая 2026 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»).
Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Телефон: +7 (812) 679-55-51
Адрес электронной почты: iagmail@ott.ru