

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор




В.И. Кошель

 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы **Палиевой Натальи Викторовны** на тему: **«Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности»**, представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – «Физиология», 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Актуальность темы выполненной работы.

Диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны посвящена исследованию механизмов регуляции метаболического гомеостаза при физиологической и осложненной беременности с учетом морфофункциональных асимметрий и хронофизиологических особенностей различных звеньев системы «мать-плацента-плод».

Выбранная автором тема научного исследования представляет большой интерес, как с научной, так и с практической точки зрения. Ее актуальность определяется тем, что беременность сама по-себе является состоянием при котором значимо изменяются метаболические процессы в организме матери, в сторону анаболизма, что способствует накоплению энергетических и питательных запасов, такая перестройка опосредует рост и развитие плода, в результате в организме женщины формируется, так называемый,

физиологический «метаболический синдром». Однако если компенсаторные механизмы в организме беременной женщины по какой-то причине не срабатывают, запускается механизм патологического «метаболического синдрома». Следует отметить, что в последние годы этот патологический процесс рассматривается как предиктор акушерской и перинатальной заболеваемости. Проблема комплексного нарушения метаболизма актуальна в связи с тем, что число людей имеющих заболевания связанные с ним постоянно возрастает и сравнивается с пандемией, так как за каждое десятилетие прирост от предыдущего количества составляет 10-11% и, несмотря на применение новых технологий, не имеет тенденции к снижению.

Рассматриваемая проблема является многофакторной и социально значимой, однако, до сих пор остается не решенной. В этой связи предложенный диссертантом комплексный подход, опирающийся на такие базисные принципы системогенеза, как стереофункциональная асимметрия и хронофизиология, позволил по новому решить проблему формирования акушерских осложнений и объяснить механизмы развития метаболических нарушений при беременности, а также разработать алгоритм ведения этого контингента больных на ранних сроках беременности, с целью снижения репродуктивных потерь, перинатальной заболеваемости и смертности. Вышеуказанные цели и задачи были успешно решены автором в диссертационном исследовании.

Все изложенное, дает основания рассматривать данную работу как актуальную, с хорошо аргументированной практической значимостью.

Связь с планами соответствующих отраслей науки.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственных заданий, утвержденных планом Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2010-2016 гг., стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, в соответствии с Указом Президента РФ от 07.07.2011 г. №899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации

и перечня критических технологий Российской Федерации»; от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»; от 07.05.2012 г. №599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки», основанной на Прогнозе развития медицинской науки на период до 2025 года, утвержденном Президиумом Российской академии медицинских наук 31.01.2007 г.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

На основании многоуровневых исследований особенностей обмена у беременных с различной хронолатеральной конституцией, базирующихся на системном подходе, Н.В. Палиевой впервые получены результаты о существовании взаимосвязи между индивидуальными особенностями латерального поведенческого профиля асимметрий, гестационной асимметрии, морфотипа женщин, характером биоритмического суточного цикла «сон-бодрствование» и обменных процессов при беременности.

Автором предложены стереофункциональные и хронофизиологические критерии оценки текущего функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод», отражающие как благоприятный прогноз реализации нормального метаболизма, так и вероятность формирования метаболических нарушений. В работе показано, что нормальный гомеостаз у женщин на различных этапах беременности отмечается при сонаправленности исходных (латеральный профиль асимметрий) и формирующихся гестационных (плацентарная латерализация) асимметрий преимущественно в случае правого латерального профиля при правостороннем расположении плаценты, а метаболические нарушения манифестируются при их контрнаправленности (в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты), сопровождающиеся электрофизиологическими признаками торможения однополушарной гестационной доминанты в правом полушарии головного мозга.

Диссертантом установлено, что при условии реализации нормального метаболизма имеется смещение пика активности функциональных процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе на дневные часы и характерна оптимальная структура и качество сна у женщин, тогда как возникновение метаболических нарушений сопровождается смещением акрофаз суточных биоритмов функциональной системы «мать-плацента-плод» на вечерние и ночные часы, а также нарушением структуры и качества сна, повышенной ситуативной и личностной тревожностью, избыточным симпатoadреналовым тонусом, повышением системного артериального давления, потенцирующих развитие акушерских осложнений (преэклампсии, угрозы прерывания беременности).

Также диссертантом определено, что механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности базируются на взаимосвязи признаков латеральной конституции и морфотипа женского организма. Для беременных с правым профилем асимметрий наиболее прогностически значимыми в отношении метаболических нарушений являются размеры таза в сочетании с определенными показателями роста, для амбидекстров – соотношение роста и длины плеча, а для левшей – соотношение роста и длины бедра.

Соискатель доказал, что механизмы поддержания метаболического гомеостаза в организме беременных в норме опосредованы оптимальной нейрогуморальной интеграцией между показателями гормонального статуса (пролактином, прогестероном, мелатонином) преимущественно у женщин с правым латеральным профилем асимметрий и правосторонней латерализацией плаценты. Метаболические нарушения характеризуются наибольшим числом связей между показателями стресс-либирирующей, инсулин-регулирующей и сосудисто-эндотелиальной подсистем, на фоне которых формируется нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе и ухудшаются показатели биофизического профиля плода.

В диссертации обосновано, что у женщин с контрнаправленностью

векторов исходной и гестационной асимметрий на фоне метаболических нарушений имеет место увеличение частоты акушерских осложнений, неблагоприятных исходов родов и ухудшение состояния новорожденных детей.

Впервые на основании проведенных исследований Н.В. Палиевой разработаны индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности, основанные на определении латерального профиля асимметрий и гестационной латерализации маточно-плацентарного комплекса. Для женщин с амбидекстральным и левым латеральным поведенческим профилем асимметрий построение прогноза основывается на показателях морфотипа.

Полученные автором данные легли в основу патента на изобретение. Выводы диссертационного исследования корректны и отражают содержание задач и положений, выносимых на защиту.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

В ходе исследования автором определены закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов метаболического гомеостаза в зависимости от стереофункциональной и хронофизиологической организации функциональной системы «мать-плацента-плод», а также предложены оригинальные принципы соматоморфного и хронолатерального типирования различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» для построения прогноза течения беременности, которые явились теоретической основой для разработки алгоритма сопровождения беременных, базирующегося на индивидуализированных подходах к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений.

Выявленные Н.В. Палиевой различия в церебральных и метаболических механизмах полярных морфо-функциональных профилей

имеют свою физиологическую целесообразность, как проявление защитно-компенсаторной реакции и направлены на биоэнергетическую экономизацию.

Установленные автором в работе факты и полученные результаты исследования могут лечь в основу перспективного выделения и формирования ряда новых медицинских специальностей (теоретическая репродуктивная физиология, эндокринная репродуктология), а также внедрение в практическую работу конституционального типирования, позволяющего прогнозировать нарушения метаболизма при беременности и формирование акушерской патологии.

По результатам диссертационной работы автором опубликована 41 печатная работа, в том числе 21 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, получен 1 патент на изобретение, изданы 1 монография и 1 учебно-методическое пособие.

Научные и практические данные, полученные в работе Н.В. Палиевой могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов в процессе преподавания курсов физиологии репродуктивного возраста, акушерства и гинекологии, выводы и практические рекомендации можно рекомендовать к широкому внедрению в женских консультациях, акушерских стационарах и амбулаториях.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации.

Достоверность и обоснованность полученных в исследовании данных обеспечены глубоким теоретическим анализом проблемы и разносторонностью экспериментального исследования. Подбор клинических и лабораторных методов исследования произведен с учетом возможности получения максимально полного представления об изучаемой проблеме.

Работа выполнена на современном уровне с привлечением информативных и высокочувствительных методов исследования,

включающих ультразвуковой, доплерометрический, кардиотоко-, механогистерографический, полисомнологический, энцефалографический, биохимический и иммуноферментный методы, а также антропометрическое исследование и тестирование.

Сроки заборов биологического материала для исследования строго соблюдены и соответствуют периодам наиболее активных изменений изучаемых биологически активных соединений в организме беременной женщины.

Диссертация написана в классическом стиле. После обоснования во введении определены цель и задачи. Обзор имеет аргументированное изложение (в диссертации рассматривается несколько аспектов разрабатываемой темы) и не просто освещаются опубликованные в литературе сведения по данной проблеме, а осуществлено теоретическое осмысление информации, формирующее у читателя представление об авторе как о зрелом научном работнике, способном в последующем осуществлять правильную интерпретацию получаемых собственных данных.

Раздел «Методология и методы исследования» написан лаконично и в то же время с подробным освещением сущности каждого из использованных методов исследования. Обобщенные в совокупности результаты по полученным данным позволили в итоге получить информацию, достаточную для разрабатываемой в работе актуальной научной проблемы и для достижения основной цели.

Исследования проведены на достаточном клиническом материале: на первом этапе исследования протестировано (тест Аннет) для определения латерального поведенческого профиля асимметрий 2893 беременных со спонтанно наступившей беременностью в возрасте от 18 до 28 лет, из которых при помощи метода «Монета» были отобраны латеральные подгруппы (сопоставимые по численности) – с правым – 210, амбидекстральным – 232 и левым – 187 профилем асимметрий. Далее была обоснована целесообразность исследования беременных группы «правши» и

с целью увеличения объема выборки «правши» дополнительно было обследовано 1900 беременных, из числа которых для решения научной проблемы, с учетом характера метаболизма, были сформированы количественно сопоставимые по численности и соответствующие по объему статистическим требованиям 2 группы: I группа (основная) – 468 беременных с нарушением метаболических процессов и II группа (контрольная) – 392 беременные с нормальным метаболизмом, разбивка которых в дальнейшем опиралась на данные о гестационной асимметрии.

В главах, посвященных характеристике собственного материала, дается строго конкретная, с одинаковой последовательностью в сравниваемых группах информация о результатах осуществленных у них клинико-лабораторных исследований.

Так, в ходе изучения особенностей морфофункциональных асимметрий женского организма (тест Аннет) и маточно-плацентарного комплекса (УЗИ стороны преимущественного расположения плаценты) в динамике двух пятилетних временных периодов было установлено изменение во времени стереоизомерии системы «мать-плацента-плод» с усилением влияния вектора «левых сил», как на уровне материнского организма, так и на уровне репродуктивного аппарата женщин. Результаты биохимического анализа ряда основных параметров белкового, углеводного, липидного и электролитного видов обмена в зависимости от стереоизомерии женского организма позволили автору установить, что наибольшие изменения отмечаются у женщин с «правым» латеральным профилем асимметрий. Подтверждение обнаруженной закономерности было получено в ходе многофакторного анализа.

В ходе электроэнцефалографического исследования нейрофизиологических особенностей у беременных в зависимости от характера метаболизма, было наглядно показано, что для женщин с нормальным метаболизмом характерна представленность гестационных процессов на ЭЭГ активности головного мозга в контрлатеральном по

отношению к плаценте полушарии. При метаболических нарушениях регистрируется либо инверсия указанных взаимоотношений, либо изменение топики различных частотных диапазонов. Эти данные позволили диссертанту сделать вывод о нейрофизиологической «заинтересованности» правополушарных обмен-ассоциированных структур мозга в регуляции функциональных процессов в случае левоориентированного типа функциональной системы «мать-плацента-плод».

Изучение вегетативного обеспечения функций у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в работе основывалось на оценке индекса Хильдебранта, который был повышен в случае леворасположенной плаценты, что явилось свидетельством большего напряжения адаптивных ресурсов и еще одним доказательством более высокой «цены адаптации» системы «мать-плацента-плод» при данном типе гестационной стереоизомерии. Для изучения соотношения возбудимости симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы соискателем было проведено исследование индекса Кердо, который нарастает во всех плацентарных подгруппах как в случае нормального, так и нарушенного метаболизма, что указывает на преобладающее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом было установлено, что более выраженная симпатикотония была отмечена в случае метаболических нарушений, преимущественно у женщин с левосторонней локализацией маточно-плацентарного комплекса.

Оценка функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» проводилась не только пространственная (при ультразвукографии), но и с хронофизиологических позиций (суточный цикл «сон-бодрствование»). На полученных хронограммах суточных биоритмов маточного и фетального кровотока отмечено фазовое смещение кривых. При метаболических нарушениях акрофазы биоритмов маточного и фетального кровотока были смещены на вечерние и ночные часы (24 часа), а в случае нормального метаболизма – на дневные часы, что существенно отражалось на синтезе

мелатонина, который синтезируется эпифизом преимущественно в ночное время суток и играет важную роль в регуляции цикла «сон-бодрствование». Также в ходе проведенного анкетного опроса автором было определено, что лица с нарушениями метаболизма по сравнению с его нормальными показателями в своих ответах указывали на снижение эффективности и качества сна, что определило проведение полисомнографического обследования. Результаты этого обследования свидетельствовали, что вегетативная реактивность в течение ночного сна характеризовалась наличием повторяющихся периодов повышенной вариабельности кардиоритма и в случае нарушенного метаболизма имела место симпатическая активация кардиоритма в динамике ночного сна.

Определенное и проведенное диссертанткой комплексное биохимическое и иммуноферментное исследование стресс-либерирующих, инсулин-регулирующих факторов, а также эндотелиального и факторов коагуляции позволило определить у беременных с метаболическими отклонениями повышение уровня вазопрессоров, тромбомодуляторов, косвенных признаков местной иммуносупрессии и инсулинорезистентности, указывающих на нарушение внутреннего гомеостаза и несогласованность внутренних регуляторных процессов при беременности.

Также проведенный Н.В. Палиевой анализ «Деревьев решений» для каждой из латеральных подгрупп установил статистически значимые варианты количественных показателей морфотипа, обуславливающих попадание в группу «нормальный метаболизм» или «метаболические нарушения».

С целью изучения особенности сократительной активности правых и левых отделов матки в различных плацентарных подгруппах автором было проведено механогистерографическое исследование, в ходе которого установлено, что во II-III триместрах беременности у женщин при метаболических нарушениях, особенно в случае амбилатерального и левостороннего расположения плаценты, отмечалось увеличение

двустороннего изометрического паттерна маточной активности, способствующего плодоизгнанию и характерного для угрозы прерывания беременности. Также в работе было показано, что у женщин с левосторонним расположением плаценты в случае метаболических нарушений зарегистрированы наиболее неблагоприятные показатели биофизического профиля плода, свидетельствующее о большей вероятности развития дистресса-плода и дисфункциональных отклонений в маточно-плацентарном комплексе. В результате корреляционного анализа изучаемых параметров в зависимости от гестационной асимметрии и особенностей метаболизма были получены доказательства более выраженного напряжения подсистем окружения (стресс-либерирующих, инсулин-регулирующих и гемодинамических) в обеспечении оптимального роста плода на всех этапах беременности при нарушениях метаболизма. Тогда как при нормальном метаболизме число и качество связей свидетельствовало о меньшем напряжении стресс-либерирующих и инсулин-ассоциированных подсистем. Полученные результаты позволили соискателю отнести беременных с метаболическими нарушениями и в особенности с левосторонним расположением плаценты в группу риска по развитию перинатальных осложнений.

Таким образом, используемые диссертантом в работе методики являются весьма современными, актуальными и достаточными для получения требуемой информации о биологических процессах, изучаемых у респонденток и их понимания.

В главе «Обсуждение полученных результатов» информация грамотно сопоставлена с взглядами других исследователей, освещенными ранее в обзоре литературы. Результатом такого сопоставления и дискуссии по отдельным (частным) вопросам стало формирование собственного итогового мнения у автора, резюмированного в «Заключение» и конкретизированного в выводах и практических рекомендациях.

Основные положения и выводы диссертации логически обоснованы и

полностью вытекают из результатов исследования. Работа написана доступным языком и наглядно иллюстрирована демонстрационным материалом.

Текст диссертации хорошо выверен в грамматическом плане. По качеству изложения материала он соответствует требованиям, предъявляемым к научному труду. В числе положительных качеств работы особенно хочется отметить принципиальную объективность подхода автора к оценке полученных результатов. Импонирует предложенный ею дифференцированный подход к тактике ведения пациенток с различными латеральными профилями и доступность и неинвазивность комплексной немедикаментозной профилактики.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, как и любое новаторское исследование, она порождает ряд вопросов и пожеланий, не умаляющих ценность уже полученных данных.

1. Почему автором выбраны морфо-функциональные асимметрии и гестационные асимметрии в качестве основополагающих при изучении механизмов регуляции метаболического гомеостаза при физиологической и осложненной беременности?

2. В связи с чем основной массив исследований проведен только у правшей?

3. Каковы механизмы смещения суточных биоритмов кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе на вечернее и ночное время суток при метаболических нарушениях?

4. Почему активация правополушарных структур головного мозга у правшей при левостороннем расположении плаценты сопровождается нарушениями метаболизма, тогда как у амбидекстров и левшей при исходном доминировании правого полушария не выявлено статистически обоснованных связей асимметрий с метаболическими процессами?

5. Каковы механизмы влияния сомнологических нарушений у беременных на формирование акушерской патологии и почему они

максимально выражены в случае левостороннего расположения плаценты?

6. Чем обусловлено увеличение уровня про- и контринсулярных факторов в случае левостороннего расположения плаценты?

7. Чем объясняется увеличение массы тела новорожденных в левоплацентарной подгруппе и, вместе с этим, наибольшее число недоношенных маловесных детей в этой же латеральной подгруппе?

8. Возможно ли использовать латеральное конституциональное типирование на догестационном этапе с целью профилактики метаболических нарушений и, формирующихся на их основе, акушерских осложнений?

В качестве рекомендаций при взятии женщин на учет по беременности необходимо учитывать межполушарную асимметрию. К числу замечаний по работе можно отнести единичные стилистические погрешности, избыточное количество рисунков, отражающих корреляции, что затрудняет восприятие материала. Необходимо подчеркнуть, что сделанные замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 1. Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма. 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); 5. Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма. 9. Анализ характеристик и изучение механизмов биоритмов физиологических процессов. Работа соответствует также паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и

гинекология» в следующих областях исследований: 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне- и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Заключение

Диссертационная работа **Палиевой Натальи Викторовны** на тему: **«Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности»** является законченной научной квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной проблемы по изучению особенностей функционирования системы «мать-плацента-плод» в зависимости от характера метаболизма у женщин с различной хронолатеральной конституцией и гестационными асимметриями при беременности, практической реализацией которого стала оптимизация тактики ведения беременных групп риска по развитию метаболических нарушений и формированию акушерских осложнений и перинатальной заболеваемости, имеющих существенное значение для профилактики репродуктивных потерь. По уровню практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней...» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – «Физиология», 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Отзыв на диссертацию Палиевой Натальи Викторовны обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и

акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный медицинский университет» Минздрава России – протокол
№ 8 от « 12 » января 2017 г.

Отзыв составлен:

Заведующая кафедрой нормальной
физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
специальность 03.03.01 – физиология



Л.Д. Цатурян

Заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
специальность
14.01.01 – акушерство и гинекология



В.В. Рыжков

Подписи профессора Л.Д. Цатурян и профессора В.В. Рыжкова заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета,
профессор
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. (865) 235-61-85; e-mail:
postmaster@mail.ru



Ю.В. Первушин