

ОТЗЫВ

официального оппонента Бердичевской Елены Маевны на диссертационную работу Палиевой Натальи Викторовны «Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности», представленную в диссертационный совет Д 208.008.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 - «Физиология» и 14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

Актуальность исследования. Диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны посвящена актуальной физиологической проблеме - изучению механизмов регуляции метаболического гомеостаза в организме женщины в динамике беременности в зависимости от морфо-функциональных асимметрий и хронофизиологического статуса.

Известно, что метаболические процессы играют немаловажную роль в формировании механизмов гестационной устойчивости. Однако в последние годы в популяции отмечен значительный рост числа заболеваний, ассоциированных с обменом, и, в частности, так называемого «метаболического синдрома», который затрагивает все виды обмена веществ и приводит к формированию комплекса гормональных, метаболических и клинических нарушений. В последние годы многие эксперты определяют его как пандемию и относят к одному из предикторов заболеваний беременности и перинатального периода. Более того, диссертант поддерживает точку зрения, что беременность – по сути - является моделью «метаболического синдрома».

Клинико-экспериментальные исследования, проведенные в последние годы российскими учеными, показали, что разобщенность исходной и гестационной осей в билатеральной (право-левой) морфо-функциональной организации женской репродуктивной системы приводит во время беременности к центрo-периферической дезинтеграции, которая является базой для снижения адаптивности организма женщин и развития осложнений беременности, в том числе и метаболических нарушений гестационного генеза. В связи с чем при анализе механизмов регулирования метаболического гомеостаза в функциональной системе «мать-плацента-плод», помимо гормонально-биохимической и морфологической составляющих, необходимо учитывать пространственно-временной характер ее организации, что и было принято за основу в представленной на защиту диссертации. На основании анализа литературных данных диссертант впервые выдвигает гипотезу о существовании взаимосвязи метаболических

процессов с хронолатеральной конституцией женского организма, что, в значительной степени, должно влиять на характер течения беременности.

Исходя из вышеизложенного, актуальность, своевременность и современность диссертационной работы Палиевой Натальи Викторовны не вызывает сомнений, что объясняет новизну выводов и основных положений, выносимых диссертантом на защиту.

Автор поставил перед собой актуальную цель - на основании изучения закономерностей функционирования и механизмов регуляции метаболического гомеостаза у беременных женщин в зависимости от морфо-функциональных асимметрий и хронофизиологических особенностей различных звеньев системы «мать-плацента-плод» разработать индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений с использованием высокотехнологических современных методов исследования. Для достижения цели автором сформулированы 10 конкретных задач, которые последовательно и логично решены в ходе выполнения научного исследования.

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.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Палиевой Н.В., обусловлена четко поставленной целью, полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной и адекватной программой обследования пациенток и статистическими методами исследования с использованием вариационного, дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализов, а также их объемом, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной клинической выборке: в начале исследования протестировано (тест Аннет для определения латерального поведенческого профиля асимметрий по схеме: «рука» - «нога» - «зрение» -

«слух») 2893 беременных со спонтанно наступившей беременностью в возрасте 18-28 лет, из которых при помощи метода «Монета» были отобраны сопоставимые по численности латеральные подгруппы (с правым, амбидекстральным и левым профилями асимметрий). Далее была обоснована целесообразность исследования беременных группы «правши» и с целью увеличения объема данной выборки дополнительно было обследовано еще 1900 беременных, из числа которых для решения поставленных задач с учетом характера метаболизма были отобраны 860 беременных, из числа которых были сформированы 2 группы (основная - 468 беременных с нарушением метаболических процессов и контрольная - 392 беременные с нормальным метаболизмом). Автором грамотно проведена рандомизация пациенток по группам исследования. Представленные в исследовании группы достаточны по количеству беременных, репрезентативны по независимым характеристикам, доказана их однородность и нормальность распределения в группах. Одним из особых достоинств данного исследования явилось то, что оно проводилось в различных популяционных группах, что снимает часто возникающие вопросы при формировании дизайна исследования о влиянии экономических, социальных, географических факторов на полученные результаты. Все это позволило соискателю получить достоверные результаты исследований, которые могут собой характеризовать гипотетическую генеральную совокупность, тем самым определяя возможность экстраполяции полученных данных на нее в целом.

При выполнении работы автором были использованы современные высокоинформативные стандартизированные лицензированные клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования, предоставившие возможность в полном объеме раскрыть и решить научную проблему на высоком методологическом уровне.

Диссертационная работа достаточно иллюстрирована таблицами, рисунками, что отражает и подтверждает достоверность проведенных исследований.

В связи с вышеуказанным можно утверждать, что контингент обследованных респондентов, комплексное современное методологическое сопровождение работы позволили автору решить поставленные задачи, сформулировать обоснованные выводы и конкретные практические рекомендации, что дает возможность считать результаты диссертационного исследования достоверными и выполненными на высоком научно-методическом уровне.

По материалам диссертации опубликована 41 научная работа, отражающая основное содержание исследования, в том числе 21 - в изданиях, рекомендованных ВАК; получен 1 патент на изобретение; изданы: 1 монография и 1 учебно-методическое пособие. Количество и содержание публикаций соответствуют современным требованиям, предъявляемым и для докторских диссертаций.

Новизна научного исследования несомненна, так как предлагаемый Палиевой Н.В. подход к выявлению зависимости закономерностей и механизмов формирования метаболического гомеостаза у беременных от характера латеральной конституции, гестационных асимметрий и других факторов оригинален и применяется впервые. Это позволило диссертанту сформулировать новую концепцию поддержания метаболического гомеостаза в женском организме и формирования его нарушений во время беременности с позиции стереофункциональной и хронофизиологической конституции и их влияния на развитие акушерской патологии.

В рамках концепции диссертантом впервые в лонгитюдном исследовании:

- предложены стереофункциональные и хронофизиологические критерии оценки текущего функционального состояния различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод», отражающие как благоприятный прогноз реализации нормального метаболизма, так и вероятность формирования метаболических нарушений. Доказано, 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 сочетания правого латерального профиля и правостороннего расположения плаценты, а метаболические нарушения, напротив, манифестируются при их контрнаправленности (сочетании правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты) и сопровождаются электрофизиологическими признаками торможения гестационной доминанты в правом полушарии головного мозга;

- обобщены полярные направления гестационной динамики компонентов циркадианных хронограмм кровотока в «маточно-плацентарно-плодовом» комплексе у беременных, суточного цикла «сон-бодрствование», а также особенности вегетативного и психо-эмоционального статуса в зависимости от латерализации плаценты и характера метаболизма;

- обнаружено, что механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности базируются на взаимосвязи признаков латеральной конституции и морфотипа женского организма;

- определено, что механизмы поддержания метаболического гомеостаза в организме беременных в норме опосредованы оптимальной нейрогуморальной интеграцией между показателями гормонального статуса преимущественно у женщин с сочетанием правого латерального профиля асимметрий и правосторонней латерализации плаценты. Метаболические нарушения характеризуются наибольшим числом связей между показателями стресс - либерирующей, инсулин-регулирующей и сосудисто-эндотелиальной подсистем, на фоне которых формируется нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе и ухудшаются показатели биофизического профиля плода;

- доказано, 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;

На основании проведенных исследований автором разработаны индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности. Установлено, что женщины с правым профилем асимметрий в сочетании с левосторонней плацентарной латерализацией являются группой риска по формированию метаболических нарушений. Для женщин с амбидекстральным и левым латеральным поведенческим профилем асимметрий построение прогноза основывается на показателях морфотипа.

Новизна научного исследования подтверждается наличием патента на изобретение, основанного на результатах диссертационного исследования.

Значимость полученных результатов для практики связана с разработкой и внедрением в акушерскую практику своевременной комплексной оценки состояния системы «мать-плацента-плод», которая позволила выявить ранее неизвестные особенности регуляции метаболизма в материнском организме, их влияние на плод, а также акушерскую и перинатальную ситуацию в целом с позиций морфофункциональной и хронофизиологической организации женского организма. Исследованы механизмы, обуславливающие пространственную и временную регуляцию биологических процессов у беременных, в основе которых лежит соотношение исходных морфофункциональных и формирующихся гестационных асимметрий, модулирующих вегетативный компонент регуляции.

Следует согласиться с предложенными автором формулировками практических рекомендаций. Так, для практического здравоохранения автором предложен новый двухэтапный конкретный алгоритм ведения беременных для прогнозирования развития метаболических нарушений при беременности и профилактики акушерских осложнений, заключающийся в прогностическом и лечебно-диагностическом подходах. Согласно алгоритму, на первом этапе определяется латеральный поведенческий профиль асимметрий, в случае «правого профиля» определяется место расположения плаценты, причем однонаправленность исходного и гестационного профилей прогнозирует благоприятный ход гестационных событий, при выявлении контрнаправленности беременные должны быть отнесены в группу риска по развитию метаболических нарушений и перинатальных осложнений. Для других латеральных подгрупп (с амбидекстральным и левым профилем асимметрий) прогноз метаболических нарушений должен опираться на показатели морфотипа женского организма.

С целью построения прогноза тяжести акушерских осложнений диссертантом рекомендуется использовать психологическое тестирование (восьмицветная экспресс-методика Люшера).

На втором этапе для беременных групп риска предлагается индивидуальная программа мониторинга метаболических показателей, которая предусматривает определение показателей глюкозы крови и иммунореактивного инсулина в венозной крови натощак с целью расчёта индекса НОМА-IR не реже 1 раза в триместр, а также персонифицированная диетотерапия и дозированные аэробные нагрузки.

Таким образом, возможность внедрения в клиническую практику предложенного диссертантом конституционального типирования позволит прогнозировать нарушения метаболизма и развитие акушерской патологии.

Материалы исследования достаточно освещены на многочисленных научно-практических конференциях, конгрессах, форумах регионального, российского, международного уровней, апробированы на заседании ученого совета (2016, Ростов-на-Дону) ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России и заседании Ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (2016, Ростов-на-Дону).

Практическая значимость исследования подтверждается тем, что теоретические разработки включены в лекции и практические занятия учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процесс обучения врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и в лечебном процессе гинекологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Ростов Главный ОАО РЖД», родильном отделении МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», а также поликлинике ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления.

Диссертация Палиевой Н.В. изложена на 396 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, основных 5 глав, содержащих результаты собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Иллюстрирована 67 таблицами и 37 рисунками. Список библиографических ссылок включает 484 источника: 294 - отечественных и 190 - иностранных авторов. Оформление работы соответствует требованиям ВАК, работа написана хорошим научным языком, четко структурирована и имеет логичную последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлено обоснование актуальности темы, дан глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по разрабатываемой проблематике, имеется четкая формулировка цели и задач диссертации, изложены данные о научной новизне и практическом значении работы, положениях, выносимых на защиту, о реализации работы и

публикациях по теме диссертации. Поставленные задачи решались при помощи необходимого объема клинико-лабораторных обследований.

Палиевой Н.В. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинико-anamnestических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных методов исследований, а также психосоматического тестирования. Четко и убедительно показано, что механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности опосредованы морфо-функциональными асимметриями в системе «мать-плацента-плод» и хронофизиологической организацией женского организма.

Соискатель доказала, что сонаправленность исходных (латеральный профиль асимметрий) и формирующихся (плацентарная латерализация) гестационных асимметрий в организме беременных женщин способствует активации регуляторных механизмов, опосредующих нормальный метаболизм и физиологическое течение беременности, тогда как при их контрнаправленности (в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты) повышается вероятность формирования метаболических нарушений и акушерских осложнений.

Мне, как физиологу, особенно импонирует доказательная попытка диссертанта разработать новую концепцию поддержания метаболического гомеостаза в период беременности с позиций стереофункциональной и хронофизиологической асимметрии. При этом Палиевой Н.В. удалось «подняться» до фундаментальной трактовки взаимоотношений синхронных и десинхронных процессов на уровне целого организма. Следует согласиться с аргументированным мнением автора о существовании взаимосвязи более или менее благоприятного течения беременности с эффективностью и согласованностью церебральных и метаболических регуляторных механизмов, которые в значительной мере определяются сочетанием профиля сенсомоторной асимметрии и гестационной доминанты.

При проведении сравнительной оценки сопровождения беременных группы риска по развитию метаболических нарушений, предложенного автором, продемонстрированы убедительные преимущества комплексной немедикаментозной профилактики, позволяющей предупреждать развитие дисметаболических процессов и развитие акушерской патологии и избежать перинатальных потерь.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили автору обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Автореферат в краткой форме (47 стр.) отражает все основные положения данной работы. Содержание автореферата и диссертации соответствуют современным требованиям ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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.

Рекомендации к использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы диссертации, несомненно, должны быть использованы в рамках учебного процесса кафедр нормальной и патологической физиологии, акушерства и гинекологии вузов медицинского профиля. В плане единства фундаментальных и прикладных направлений репродуктивной физиологии результаты работы могут явиться одним из аргументов для перспективного выделения и формирования ряда новых медицинских специальностей (теоретической репродуктивной физиологии, эндокринной репродуктологии). И, наконец, практические рекомендации диссертанта следует рекомендовать для более широкого использования за пределами Ростовской области – в других регионах России.

Предложенный диссертантом двухэтапный алгоритм ведения беременных возможно повсеместно внедрить в акушерскую практику (работу женских консультаций, отделений патологии беременных, а также других профильных амбулаторий и стационаров) как легко воспроизводимую незатратную скрининговую методику, помогающую клиницисту своевременно сформировать группу риска по развитию метаболических нарушений при беременности и профилактировать развитие акушерских и перинатальных осложнений.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В тоже время, не умаляя ценности рецензируемой диссертации, считаю возможным задать несколько вопросов и сделать ряд замечаний дискуссионного характера, на которые желательно получить соответствующие пояснения автора:

1. Следует конкретизировать, какие эффекторные гормоны автор относит к гормонам центральных желез, а какие - периферических (задача 7).
2. Неясно, почему автор анализировал только корреляционные связи, превышающие величину, равную 0,6. Как известно, при таком большом числе исследуемых даже меньшие связи могут быть достоверны и иметь физиологический смысл (при $p \leq 0,05$).
3. Почему только у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрии определяющее влияние на метаболический гомеостаз оказывает сопутствующий характер гестационной доминанты?
4. С чем, с Вашей точки зрения, связаны более экономичные нервно-гуморальные регуляторные влияния на гомеостаз у беременных женщин с левым профилем асимметрии независимо от гестационной асимметрии?
5. Чем объясняется наиболее выраженный вазоспазм в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса преимущественно у беременных правшей с левосторонним расположением плаценты?
6. Во время беременности у некоторых женщин отмечается феномен миграции плаценты. Как вы учитывали этот фактор? И какие количественные критерии позволяли сделать вывод об амбилатеральном расположении плаценты?
7. С какой целью в данной работе Вы исследовали про- и контринсулярные факторы?
8. Почему у женщин – правшей с левосторонним расположением плаценты на фоне метаболических нарушений чаще отмечались отклонения в коагуляционном звене гемостаза?

Заключение

Диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны «Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01- «Физиология» и 14.01.01 – «Акушерство и гинекология», носит цельный и заверченный характер, обладает актуальностью, новизной, теоретической и практической значимостью и свидетельствует о существенном личном вкладе автора в физиологическую науку, теорию акушерства и гинекологии. Авторская концепция о механизмах регуляции и поддержания метаболического гомеостаза в подсистемах «мать» и «плод» в течение беременности (на основании системных исследований плодo-материнских взаимоотношений с морфо-, стереофункциональных и хронофизиологических позиций) обоснована эмпирическими данными и вполне может быть квалифицирована как новое

крупное достижение в области физиологии, акушерства и гинекологии. Она направлена на разработку способов прогнозирования и профилактики акушерских осложнений с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Таким образом, диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны «Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности» представляет собой научно-квалификационную работу, которая по актуальности, новизне, методическим подходам, научной и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01 — «Физиология» и 14.01.01 — «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
специальность: 03.03.01 - физиология,
профессор
Засл. деятель науки Кубани

Рабочий адрес:

350015. г. Краснодар, ул. Буденного, д. 161.

Рабочие телефоны:

ректорат: +7 (861) 255-35-17

Адрес электронной почты: ректорат: doc@kgufkst.ru

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» (ФГБОУ ВО КГУФКСТ)

Должность: заведующая кафедрой физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма».

20 января 2017 г.

Телефон: 8 918 336 11 31 (моб.)

E-mail: emberd@mail.ru

 Е.М.Бердичевская

