ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бутовой Ольги Алексеевны на диссертационную работу Палиевой Натальи Викторовны «Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности», представленной 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 исследований. Актуальность работы, выполненной в рамках теоретической и клинической физиологии, обусловлена изучением одного из фундаментальных вопросов - регуляция метаболического гомеостаза в функциональной системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности. Важным аспектом является нацеленность исследований на выявление значимых факторов, влияющих на особенности течения беременности и исходы родов, с точки зрения системной стерео-, морфофункциональной и хронофизиологической организации женского организма. В рамках концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» причины, определяющие уязвимость системы на сегодняшний день окончательно не выяснены. Адаптивность, резистентность и реактивность, являющиеся базовыми принципами системогенеза фундаментальной науки, приобретают особую значимость в клинической медицине и акушерстве. С учетом того, что «метаболический синдром», характеризующийся нарушением практически всех видов обмена и являющийся предиктором патологии репродуктивной системы, рассматривается как одна из причин акушерской и перинатальной заболеваемости, и смертности, данная работа является, несомненно, актуальной и практически значимой.

Своевременность подобного рода исследований обусловлена, прежде всего, тем, что профилактика и диагностика осложнений, возникающих во время беременности, а также заболеваемости у новорожденных детей в постнатальном периоде не возможны без знаний механизмов регуляции плод материнских взаимоотношений. С позиции рассмотрения беременности как модели «метаболического синдрома», манифестация метаболических нарушений, обусловленных патологическими индукторами, может приводить к системному воспалению, эндотелиопатиям, смещению антикоагулянтного звена гомеостаза, повышению активности симпатоадреналовой системы, в совокупности приводящих к нарушению фето- и плацентогенеза. Серьезным аргументом, указывающим на целесообразность проведенных исследований, является отмечаемый в последние годы значительный рост числа обмен ассоциированных заболеваний и, в частности, «метаболического синдрома» у женщин. Изучение механизмов и закономерностей регуляции метаболизма в аспекте рассмотрения здоровья женщины и, особенно, в связи с репродуктивными процессами, беременностью и родами актуализируется и приобретает особое значение, так как гестационный процесс сам по себе перестраивает обмен в организме женщины.

Нацеленность проведенных Палиевой Натальей Викторовной исследований на разработку новой концепции поддержания метаболического гомеостаза в женском организме во время беременности с позиции стереофункциональной и хронофизиологической конституции и их влияния на развитие акушерской патологии обусловили наряду с анализом гормонально-биохимической и морфологической типологии системы «мать-плацента-плод», и оценку пространственно-временного характера ее организации. Именно этот подход представляется научно аргументированным для выявления новых физиологически значимых фактов, характеризующих клинические проявления.

Научный труд Палиевой Натальи Викторовны выполнен при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Боташевой

Татьяны Леонидовны и Члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Радзинского Виктора Евсеевича.

Полагаем, что комплексное многоцентровое исследование, раскрывающее закономерности функционирования и механизмы регуляции метаболического гомеостаза беременных женщин в зависимости от морфофункциональных асимметрий и хронофизиологических особенностей звеньев системы «мать-плацента-плод», и на этой основе разрабатывающее индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений, является актуальным и имеет научно-практическое значение.

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

В диссертации Палиевой Натальи Викторовны использована методология по выявлению механизмов регуляции метаболического гомеостаза беременных женщин с целью разработки индивидуализированных подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений. Для проведения запланированных в диссертационной работе исследований обследовано 2893 женщины со спонтанно наступившей одноплодной беременностью в возрасте от 18 до 28 лет, охватывающих два периода онтогенеза (юношеский, первый период зрелого возраста). Лонгитюдные исследования проведены в рамках динамической программы «Акушерский мониторинг», в условиях амбулаторного наблюдения и стационарного лечения в клиниках ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, за период 2010-2015 гг. Стратификация и рандомизация группы выполнена грамотно. Исследуемые группы репрезентативны и сопоставимы. В результате многоступенчатой рандомизации из них были сформированы 2 группы (основная и контрольная) общей численностью 860 беременных. В работе указано, что текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют

биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации. Программа исследования реализовывалась в ходе этапов. На первом этапе проведено тестирование для определения латерального поведенческого профиля асимметрий женщин со спонтанно наступившей одноплодной беременностью, исследованы показатели углеводного, белкового, жирового и электролитного обмена, отобраны статистически значимые паттерны стереоизомерии по отношению к метаболизму. На втором этапе с целью увеличения объема выборки «правши» дополнительно обследовано 1900 беременных, из числа которых для решения поставленных задач с учетом характера метаболизма были сформированы сопоставимые по численности группы беременных с нарушением метаболических процессов и с нормальным метаболизмом. В ходе третьего этапа проведено изучение биофизического профиля плода, показателей кровотока в маточных и мозговых артериях, функциональных особенностей кардиореспираторной системы плода, контрактильной активности матки, исходов родов и состояния новорожденного. Четвертый этап включал анализ морфофункциональных особенностей женского организма у беременных (оценка основных антрометрических показателей, вегетативного обеспечения функций, функционального состояния головного мозга, качества сна и психосоматического статуса беременных). На пятом этапе в выделенных группах и подгруппах определялись особенности центральной и периферической эфферентной гормональной и биохимической регуляции во время беременности. Завершающий этап посвящен изучению характера межсистемной интеграции при помощи корреляционного и многофакторного видов анализа.

Достаточный объем наблюдений, применение современных и адекватных цели исследования методов, корректно проведенная группировка результатов в зависимости от направленности изменений анализируемых показателей свидетельствуют об адекватности избранного многопараметрического подхода для решения поставленных задач.

Унифицированный клинико-физиологический подход к анализу 56525 морфологических и функционально-биохимических параметров, иллюстративный материал, использование непараметрических методов статистики, позволили автору решить поставленные задачи, сформулировать объективные выводы и практические рекомендации.

Цель и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту, выводы соответствуют поставленным задачам. Положения, вынесенные на защиту в форме научных утверждений, характеризуют вклад Натальи Викторовны в решение актуальной научной проблемы. Практические рекомендации обоснованы результатами научного исследования. Проведенные клинические наблюдения, результаты инструментально-лабораторных исследований, а также морфологическое типирование и тестирование респонденток, включенных в работу, позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными.

Избранный автором клинико-физиологический многоцентровой подход, продуманный алгоритм решения поставленной проблемы, стратификация и рандомизация групп обследованных, современные комплексные методы и использованная методология исследования позволили решить поставленную проблему на высоком научно-практическом уровне, побуждая последователей и учеников к разработке технологии дифференцированный диагностики нарушений метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» на донозологическом уровне.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Новизна сформулированных автором научных положений по результатам исследований, базирующихся на системном подходе, позволила впервые получить результаты о существовании взаимосвязи между индивидуальными особенностями латерального поведенческого профиля асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод», характером биоритмического суточного цикла «сон-бодрствование», морфотипа женщин и обменными процессами на различных этапах беременности. Научной

новизной обладают результаты, доказывающие, что нормальный гомеостаз у женщин на различных этапах беременности отмечается при сонаправленности исходных (латеральный профиль асимметрий) и формирующихся гестационных (плацентарная латерализация) асимметриях преимущественно в случае правого латерального профиля при правостороннем расположении плаценты. Также доказано, что метаболические нарушения манифестируются при контр направленности асимметрий. Позитивным моментом работы является то, что впервые получены результаты о существовании взаимосвязи между индивидуальными особенностями латерального поведенческого профиля асимметрий, стереоизомерией системы «мать-плацента-плод», характером хронотипа, морфотипа женщин и обменными процессами при беременности.

Палиевой Н.В. установлено, что возникновение метаболических нарушений сопровождается напряжением инсулин-регулирующей и сосудисто-эндотелиальной подсистем, смещением акрофаз суточных биоритмов в функциональной системе «мать-плацента-плод» на вечерние и ночные часы, нарушением структуры и качества сна, повышением системного артериального давления, которые потенцируют развитие акушерских осложнений. Автором работы показано, что у женщин с контр направленностью векторов исходной и гестационной асимметрий на фоне метаболических нарушений имеет место увеличение частоты акушерских осложнений, неблагоприятных исходов родов и ухудшение состояния новорожденных детей.

Полученные результаты данного научного исследования легли в основу патента на изобретение.

Значимость полученных результатов для практики.

Проведенные исследования позволили разработать индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности, которые позволяют своевременно выделять группу риска по развитию

дисметаболических процессов и акушерских осложнений и осуществлять их профилактику. Палиевой Н.В. научно аргументированно доказано, что разработанный алгоритм оптимальной персонифицированной тактики обследования и дифференцированного ведения беременных, с учетом особенностей метаболического гомеостаза, способствует снижению репродуктивных потерь и перинатальной заболеваемости.

Полученные результаты обусловили разработку практических рекомендаций, включающих прогностический этап, обосновывающий проведение тестирования беременных женщин в I триместре. Кроме того, при выявлении правоориентированных показателей поведенческого профиля асимметрий рекомендуется проведение ультразвукового исследования. Лечебно-диагностический этап реализации практических рекомендаций для беременных групп риска предлагает индивидуальную программу мониторинга метаболических показателей. Импонирует предложенный автором неинвазивный, доступный и легко воспроизводимый комплексный метод профилактики возможных осложнений у беременных групп риска, основанный на соблюдении определенного режима питания, физических нагрузок и сна.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на более пятнадцати научных конференциях и форумах различного уровня, Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова, Всемирных конгрессах. Результаты докладывались на заседаниях Учёного совета Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, и Ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова, что свидетельствует о знакомстве широкой научной общественности с результатами работы. В научной печати опубликована 41 печатная работа, из которых 21 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение. Изданные монография и учебно-методическое пособие характеризуют направленность исследований на привлечение молодых ученых. Результаты исследования апробированы и используются в качестве материала для

лекционных и практических занятий студентов кафедры физиологии Ростовского медицинского университета, клинических ординаторов акушерств-гинекологов Ростовского НИИ акушерства и педиатрии и врачей-курсантов в программах послевузовского постдипломного образования Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, в работе региональных лечебно-профилактических учреждений по профилю.

Просматриваются перспективы дальнейшей разработки тематики, заключающиеся в совершенствовании персонифицированных подходов к профилактике, прогнозированию и диагностике гестационных осложнений с позиции хронофизиологической и стереофункциональной организации различных звеньев системы «мать-плацента-плод», а также использование других методов конституционального типирования, в том числе морфо-антропометрических подходов. Данные подходы в работе акушерско-гинекологических подразделений будут способствовать своевременному прогнозированию и профилактике метаболических нарушений, а также снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Таким образом, наряду с несомненной научной ценностью, работа имеет и безусловную практическую значимость.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления. Диссертационная работа Н.В. Палиевой является завершенным научным трудом. Структура диссертации представлена в традиционной форме, 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, приложений. Список литературы включает 484 источников, из них 294 отечественных и 190 иностранных. Представленные 34% работ отечественных и 18% работ зарубежных авторов в модуле 2011-2016 годы характеризуют актуальность решаемой проблемы. Оформление работы соответствует требованиям ВАК, работа четко

структурирована, грамотно, последовательно и логично изложен научный материал.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, четкая формулировка цели и задач исследования, данные о научной новизне и практическом значении работы, положения, выносимые на защиту и объемные выводы. Палиевой Н.В. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинико-анамнестических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных методов исследований, а также психосоматического тестирования. Четко и убедительно показано, что механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности опосредованы стерео-, морфофункциональными асимметриями в системе «мать-плацента-плод» и хронофизиологической организацией. Женского организма. Сравнительный анализ предложенного комплексного неинвазивного, безмедикаментозного сопровождения беременных группы риска по развитию метаболических нарушений и акушерских осложнений, продемонстрированы убедительные преимущества данного способа профилактики, позволяющая предупреждать развитие дисметаболических процессов и избежать перинатальных потерь.

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

Все поставленные автором 1 задач решены, что отражено в 10 выводах. Сформулированные автором в диссертации выводы обоснованы, логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы и конкретны.

По своей актуальности, объему, методическому уровню исследования, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Палиевой Натальи Викторовны соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям и заслуживает положительной оценки.

Автореферат диссертации соответствует основным положениям научной работы и достаточно емко отражает ее содержание и, несомненно, соответствует теме исследования.

Личный вклад соискателя в разработку проблемы заключается в том, что исследование выполнено лично автором на всех этапах его проведения. При этом соискатель принимал непосредственное участие в получении исходных данных, их обработке, трактовке и интерпретации, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В тексте диссертации имеются стилистические и оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа. Однако, несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд дискуссионных вопросов:

1. Какой вариант направленности векторов латерального поведенческого профиля асимметрий и гестационных асимметрий характеризуется спазмом сосудов в маточно-плацентарно-плодовом бассейне, каков наиболее вероятный механизм?
2. Каковы причины и механизм повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы у обследованных женщин?
3. Какая классификация использована при оценке морфотипа беременных женщин?
4. Вероятный физиологический механизм регистрации эпизодов апноэ в ходе сомнологических исследований женщин с правым профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты?
5. Каковы возможные причины выявления преимущественного изменения углеводного обмена в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты у обследованных женщин?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны «Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции

метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности», является законченным научно-исследовательским трудом, посвященным решению фундаментальной проблемы - формирование адаптивных возможностей женского организма на этапах физиологической и осложненной беременности и выявление значимых факторов, влияющих на особенности ее течения и исходы. Работа имеет научную, теоретическую и практическую новизну и является научным достижением в развитии актуального и перспективного направления в физиологии, акушерстве и гинекологии.

Диссертационная работа Палиевой Натальи Викторовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – «Физиология» и 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой анатомии и физиологии
Федерального Государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Северо-Кавказский
федеральный университет»,
доктор медицинских наук, профессор Бутова Ольга Алексеевна

355029, г. Ставрополь, ул. Пушкина,1 (корпус 3).
Тел.8(8652)330-854 E-mail: olga_butova@mail.ru

Подпись Бутовой О. А. заверяю
Учёный секретарь Учёного совета ФГАОУ ВО СКФУ,
доктор исторических наук, профессор Татьяна Евгеньевна Покотилова
«26» января 2017 г.

печать