

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бердичевской Елены Маевны на диссертационную работу Хлопониной Анны Валерьевны на тему: «Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы 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 ученої степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 - «Физиология» и 14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

Актуальность исследования. Диссертационная работа Хлопониной А.В. посвящена изучению закономерностей формирования плодоматеринских взаимоотношений и временной изменчивости функциональных показателей различных звеньев системы «мать-плацента-плод» во время физиологической и осложненной беременности, а также влиянию гестационного «следа» на последующие этапы онтогенеза в зависимости от половой принадлежности плода. Проблема взаимовлияния функциональных процессов в организмах матери и плода в зависимости от фактора «пол плода» автором освещается с принципиально новых позиций, выходя за рамки традиционных подходов. Основываясь на эволюционной теории пола, в работе автор использует хронофизиологический и стереофункциональный принципы системогенеза, наиболее полно раскрывающие механизмы, лежащие в основе любого патологического процесса, в том числе акушерских осложнений и перинатальной заболеваемости.

Известно, что немаловажную роль в формировании механизмов гестационной устойчивости играет пол плода, в частности, в возникновении некоторых видов акушерской патологии и характер хромосомных aberrаций во время беременности. Однако работы в этом направлении крайне ограничены, а большая часть специалистов в области акушерства

незаслуженно игнорирует половой диморфизм плода как значимый фактор, способный влиять на характер течения беременности.

Клинико-экспериментальные исследования, проведенные в последние годы российскими учеными, показали, что нарушение процессов хронофизиологической интеграции между материнским и плодовым организмами, а также разобщенность исходной и гестационных осей в парной морфофункциональной организации женской репродуктивной системы во время беременности приводит к центропериферической дезинтеграции, которая является базой для снижения ее адаптивности и развития осложнений беременности. Автором впервые исследуются особенности хронофизиологических и стереофункциональных гестационных процессов в зависимости от мужского и женского пола плода. В связи с этим при анализе механизмов регулирования метаболического гомеостаза в функциональной системе «мать-плацента-плод», помимо ее гормонально-биохимической и морфологической устроенности, необходимо учитывать и присущий ей пространственно-временной характер организации, что и было учтено и принято за основу в обсуждаемой научной работе.

Исходя из вышеизложенного, актуальность, своевременность и современность диссертационной работы Хлопониной Анны Валерьевны не вызывает сомнений, что объясняет новизну выводов и основных положений, выносимых диссидентом на защиту.

Автор поставил перед собой актуальную цель по разработке концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола» на основе изучения закономерностей формирования хронофизиологических процессов в материнском и плодовом организмах в зависимости от пола плода с обоснованием новых подходов к оптимизации тактики ведения беременности, профилактике акушерских осложнений и выявлению факторов риска по развитию патологии репродуктивных органов в перименопаузальном периоде, которая решается поставленными 10

задачами и раскрывается в ходе выполнения обсуждаемого научного исследования.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Хлопониной А.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 многофакторного видов статистического анализа, а также их объемом, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной клинической выборке: на первом этапе с целью выполнения хронофизиологического фрагмента исследования, предусматривавшего сравнительный анализ хроноструктуры мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и изменений фетометрических параметров, из 41956 женщин путем многоступенчатой рандомизации с использованием метода «Монета» было отобрано 12800 женщин в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей одноплодной беременностью. I группа «физиологическая беременность» включала 1864 женщины, разделенные, в зависимости от фактора «пол плода», на Ia и Iб группы. Ia группу составили 936 беременных, вынашивающих плодов женского пола, Iб группу – 928 беременных с плодами мужского пола. Во II группу «плацентарная дисфункция» были включены 1834 женщины, из которых 926 вынашивали плодов женского пола (IIa группа) и 908 беременных вынашивали плодов мужского пола (IIб группа). На втором этапе для изучения функциональных особенностей материнского организма (биоэлектрической активности мозга, гормонального, вегетативного, психоэмоционального статуса, свертывающей системы, биологически активных

пептидов, адаптивных особенностей) из состава I и II групп были образованы I* и II* группы. В I* группу «физиологическая беременность» были включены 584 женщины, из которых 280 вынашивали плодов женского пола (I*^a группа) и 304 беременных с плодами мужского пола (I*^b группа). II* группу «плацентарная дисфункция» составили 517 беременных, 253 из них вынашивали плодов женского пола (II*^a группа) и 264 – плодов мужского пола (II*^b группа). На третьем этапе анализировали структуру акушерских осложнений и экстрагенитальной заболеваемости, осложнивших течение настоящей беременности у женщин I*^a и II*^a групп. На четвертом этапе для изучения хронофизиологических особенностей исходов родов в зависимости от половой принадлежности плода проанализированы 1980 историй родов и историй новорожденных (III группа), родившихся в период с 1 января по 31 декабря 2016 года в родильном отделении ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. На пятом этапе с целью изучения влияния временных проекций гестационных процессов и пола плода на структуру заболеваемости у женщин на различных этапах онтогенеза путем анкетирования было обследовано 540 женщин (IV группа) в пре- и посменопаузальном периодах, а также путем анонимного анкетирования обследовано 500 женщин (V группа) с онкологическими заболеваниями, находившимися на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

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 высокинформативные стандартизированные лицензированные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, предоставившие возможность в полном объеме раскрыть и решить поставленную научную проблему на высоком методологическом уровне и получить достоверные выводы.

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

В связи с вышеуказанным можно утверждать, что контингент обследованных женщин на собственно гестационном этапе и в перименопаузальном периоде, комплексное современное методологическое сопровождение работы позволили решить автору поставленные задачи для достижения намеченной цели по решению актуальной научной проблемы, сформулировать обоснованные выводы и сделать практические рекомендации на высоком научно-методическом уровне, что дает возможность считать результаты диссертационного исследования достоверными.

По материалам диссертационной работы опубликовано 45 печатных работ, в том числе 14 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, получено 7 патентов на изобретение, изданы 1 монография и 1 учебно-методическое пособие.

Количество и полнота публикаций соответствуют предъявляемым требованиям и достаточны для докторских диссертаций.

Новизна научного исследования несомненна, что подтверждается наличием 7 патентов на изобретение, основанных на результатах диссертационного исследования. Полученные Хлопониной А.В. результаты позволяют существенно расширить и углубить системные представления о природе,

закономерностях и механизмах формирования плодо-материнских взаимоотношений на различных этапах физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, а также гестационных асимметрий.

Базируясь на системном подходе к механизмам регуляции и хронофизиологическим закономерностям в различных звеньях ФСМПП в зависимости от полового диморфизма плода, впервые установлено, что увеличение частотного и снижение амплитудного компонентов мезоритмов темпов роста плода и гемодинамических процессов в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, более выраженное при вынашивании плода мужского пола, является адаптивно-приспособительным хронофизиологическим механизмом, направленным на поддержание оптимума трансплацентарного обмена. Автором доказано, что, независимо от пола плода, гестационный срок с 18 по 21 недели беременности является временной зоной риска, в которой потенцируется формирование дисфункциональных отклонений в деятельности гемодинамических подсистем маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода.

Также установлено, что пол плода модулирует у женщин суточные биоритмы времени окончания родов: наибольшее число девочек рождается в условиях постепенного нарастания уровня естественной освещенности при более высоком уровне мелатонина, тогда как мальчиков рождается больше в вечернее время при снижении освещенности и более низких значениях мелатонина. Также выявлено, что пол плода и паритет являются факторами, определяющими характер частотно-амплитудных характеристик суточных биоритмов времени окончания родов посредством изменения характера их центральной регуляции при каждой последующей беременности. Кроме этого доказано, что гестационные процессы, направленные на вынашивание плода женского пола, сопровождаются более выраженной перестройкой со стороны иммунной системы и коагуляционного звена гемостаза материнского организма преимущественно на ранних этапах беременности. При наличии муж-

ского пола плода изменения в коагуляционном звене гемостаза отмечаются по мере увеличения срока беременности, что потенцирует развитие у беременных коагулопатий в III триместре. Обнаружено, что при вынашивании плодов мужского пола в материнском организме формируется более высокий уровень гестационного стресса, на фоне которого имеют место повышение реактивной и личностной тревожности и снижение адаптационного потенциала, тогда как при вынашивании плода женского пола более характерна выраженная экспрессия женских половых гормонов преимущественно в III триместре беременности, опосредующая высокий адаптационный ресурс. Показано, что мужской пол плода чаще сопряжен с формированием левоориентированного и комбинированного типа ФСМПП, для которых характерно амбилиатеральное расположение плаценты, обусловливающее активацию правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга женщин и манифестиацию метаболических нарушений, а также значимо чаще инициируется двусторонний паттерн сократительной активности матки за счет преобладания процессов центральной и периферической симметрии, на фоне которого возрастает риск развития угрожающих преждевременных родов и дистресса плода. Женский пол плода потенцирует гестационную перестройку функциональных процессов в материнском организме, обусловливающую более частое развитие патологических изменений со стороны шейки матки, тогда как при вынашивании плода мужского пола для женщин более характерно формирование нарушений углеводного обмена в виде гестационного сахарного диабета.

В результате проведенных хронофизиологических исследований автором обоснована концепция о закономерностях формирования в процессе гестации двух различных функциональных систем «мать-плацента-плод женского пола» и «мать-плацента-плод мужского пола», с присущими для каждого типа системы адаптационными особенностями.

Автором обнаружено, что гестационная перестройка функциональных процессов в материнском организме способствует формированию адаптаци-

онно-приспособительного «следа», модулируемого половой принадлежностью выношенного плода, которая, в сочетании с паритетом, статистически значимо потенцирует развитие заболеваний органов репродуктивной системы на более поздних этапах жизни женщины.

Диссертантом предложены критерии оценки текущего функционального состояния системы «мать-плацента-плод», базирующиеся на половой принадлежности плода, позволяющие прогнозировать развитие акушерских осложнений, на основании которых определены подходы к выбору оптимальной тактики ультразвукового скрининга и профилактики акушерских осложнений, а также выявлены прогностические признаки манифестации гинекологических и онкологических заболеваний на более поздних этапах жизни женщин в зависимости от пола рожденных детей, направленные на совершенствование профилактических мероприятий и выбор оптимального плана диспансерного наблюдения.

Значимость полученных результатов для науки и практики связана с разработкой и внедрением в акушерскую практику комплексной оценки состояния системы «мать-плацента-плод», которая позволила выявить ранее неизвестные хронофизиологические закономерности формирования плодо-материнских взаимоотношений в зависимости от половой принадлежности плода и их влияние на акушерскую и перинатальную ситуацию, а также на течение перименопаузального периода на более отсроченных этапах жизни женщины.

Предложены критерии для объективизации допплерометрических исследований в процессе ультразвукового скрининга. Мужской пол плода автором определен как фактор риска угрожающих преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, дородового излития околоплодных вод, коагулопатии в III триместре беременности, тогда как женский пол потенцирует риск истмико-цервикальной недостаточности, анемии беременных. В соответствии с суточными биоритмами физиологических родов в зависимости от пола вынашиваемого плода наиболее оптимальным временем суток для ро-

доразрешения в случае женского пола является первая половина дня, в случае мужского пола – вторая половина дня. В связи с функциональным напряжением свертывающей системы крови женщин в третьем триместре беременности, обусловленным подготовкой материнского организма к кровопотере в родах, которое более выражено в случае мужского пола плода, дополнительно к стандартному протоколу обследования в сроки 28-36 недель беременности рекомендуется проводить исследование показателей коагулограммы. С позиции стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса, амбилиатеральное и левостороннее расположение плаценты у беременных с плодом мужского пола является фактором риска развития гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов. С целью своевременного выявления данной патологии в группе риска рекомендуется один раз в триместр исследовать уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина для расчета индекса HOMA IR с последующими стандартными диетой, физической активностью и соблюдением режима в цикле «сон-бодрствование».

Учитывая влияние гестационных процессов и полового диморфизма на последующие этапы онтогенеза, с целью прогнозирования рака молочной железы у женщин в перименопаузальном периоде предлагается установить возраст обследуемой, паритет и пол первого и второго ребенка. Фактором риска при повторных беременностях признан мужской пол плода у первого ребенка.

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 РФ, заседании Ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (2016, Ростов-на-Дону).

Теоретические разработки включены в лекции и практические занятия учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»

Минздрава России, в процессе обучения врачей ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных, родильном отделении МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», а также поликлинике ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр».

Количество и полнота публикаций соответствуют предъявляемым требованиям и достаточны для докторских диссертаций. Основные результаты диссертации изложены в 45 научных работах, из них 14 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 7 патентов на изобретения, изданы 1 монография и 1 учебно-методическое пособие.

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

Диссертация изложена на 313 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, основных 4 глав, содержащих результаты собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Иллюстрирована 34 таблицами и 20 рисунками. Список библиографических ссылок включает 663 источника: 427 - отечественных и 236 - 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, четко 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.

Хлопониной А.В. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинико-анамнестических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных методов исследований, а также психосоматического тестирования. Четко и убедительно показано, что хронофизиологическая структура мезоритмов гемодинамических процессов в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода у первобеременных женщин характеризуется большей частотой биоритмов в случае мужского пола плода. При повторных беременностях, независимо от характера их течения, в случае мужского пола плода отмечается нарастание частотного и снижение амплитудного компонентов биоритмов исследуемых функциональных процессов, имеющих адаптивно-приспособительную направленность. Соискатель доказал, что хронофизиологические особенности мезоритмов материнского и плодового организмов в динамике физиологической и осложненной беременности характеризуются наличием временных зон «бифуркации», во время которых отмечается высокий риск параметрической изменчивости различных функциональных показателей, потенцирующих манифестацию акушерских осложнений на последующих этапах беременности. Автором показано, что половая принадлежность плода модулирует деятельность центральных регуляторных механизмов, ответственных за суточную периодику функциональных процессов в женском организме и инициацию родовой деятельности: наибольшее число родов детьми мужского пола происходит с раннего вечера до полуночи на фоне снижения суточной освещенности, тогда как рождение девочек – в период с полуночи до раннего утра. При этом у матерей мальчиков отмечается более низкая продукция мелатонина по сравнению с таковым у матерей девочек. Автором показано, что половая принадлежность плода определяет специфику перестройки функциональных процессов в различных подсистемах женского организма в динамике физиологической и осложненной беременности: в случае женского пола плода отмечается более выраженная активность иммунной системы матери, более высокая продукция

половых гормонов, тогда как для матерей мальчиков более характерно повышение активности коагуляционного звена гемостаза, снижение стресс-устойчивости и более выраженное психо-эмоциональное напряжение, что способствует риску развития плацентарных и других дисфункциональных отклонений. Также установлено, что у беременных плодами мужского пола в динамике неосложненной беременности и при плацентарной дисфункции чаще регистрируются механизмы центральной и периферической симметрии, заключающейся в преобладании амбилиатерального расположения плаценты и активации правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга, что сопровождается значительным увеличением риска развития гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов. Особое значение имеют результаты, свидетельствующие о влиянии морфофункциональной гестационной перестройки в женском организме, обусловленной половой принадлежностью рожденных детей и паритетом, которая потенцирует развитие дисфункциональных отклонений в репродуктивных органах женщины в перименопаузальном периоде, что позволило сформировать алгоритм прогнозирования онкологических заболеваний молочной железы. На основании изучения особенностей плодоматеринских взаимоотношений, опосредованных половым диморфизмом вынашиваемого плода, автором разработана концепция о формировании двух различных функциональных систем «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола» в процессе физиологической и осложненной беременности, с присущими для каждого типа системы хронофизиологическими закономерностями развития и спецификой жизнедеятельности.

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

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Поэтому по своей актуальности, объему, методическому уровню исследования, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Хлопониной Анны Валерьевны соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям и заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Личный вклад соискателя в разработку проблемы заключается в том, что исследование на всех этапах его проведения выполнено лично автором. При этом соискатель принимал непосредственное участие в получении данных, их обобщении, анализе, обработке и интерпретации, а также внедрении в практику результатов работы и подготовке основных публикаций по результатам выполненной работы. Все представленные в работе научные положения получены автором лично.

Однако, несмотря на отмеченные явные положительные стороны работы, следует указать на **отдельные дискуссионные моменты**:

1. Почему у женщин, вынашивающих мальчиков, чаще выявлялось амбиплатеральное расположение плаценты?
2. Чем объясняется более выраженный вазоспазм в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса у беременных с левосторонним расположением плаценты?
3. Во время беременности у некоторых женщин отмечается феномен миграции плаценты. Как вы учитывали этот фактор?
4. Какова роль про- и контринсулярных факторов в поддержании функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод»?
5. Какова природа более частого возникновения вегетативных нарушений у беременных в случае мужского пола плода?
6. Как объяснить тот факт, что устойчивость к гипоксии во внутриутробном периоде у плодов мужского пола ниже, чем у плодов женского пола, однако в постутробной жизни мужчины переносят гипоксию лучше, чем женщины?

7. Как Вы считаете, почему пол ребенка может являться предиктором отдаленных последствий в виде патологии перименопаузального периода?

Заключение

Диссертационная работа **Хлопониной А.В.** «**Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности**», представленная на соискание ученої степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01-«Физиология» и 14.01.01 – «Акушерство и гинекология», выполненная с научным консультированием доктора медицинских наук, профессора Боташевой Татьяны Леонидовны и Члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Радзинского Виктора Евсеевича, является законченной научно-исследовательской работой, посвященной решению актуальной научной проблемы о хронофизиологических закономерностях формирования плодо-материнских взаимоотношений при физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, об их влиянии на репродуктивное здоровье женщин в перименопаузальном периоде и направленной на разработку способов прогнозирования и профилактики акушерских осложнений с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

По актуальности, новизне, объему, методическим подходам, научной и практической значимости диссертация **Хлопониной Анны Валерьевны «Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности»** соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, 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, профессор,
заведующая кафедрой физиологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования
«Кубанский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма»,
заслуженный деятель науки Кубани
Специальность 03.03.01 – «Физиология»

Бердичевская Елена Маевна

350015, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Буденного, 161

Официальный сайт: <http://kgufkst.ru>

Тел. служ. +7 (861)255-35-17, факс (861) 255-35-73,

e-mail: emberd@mail.ru

Подпись профессора Е.М. Бердичевской «заверяю»



Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма»,
кандидат педагогических наук, доцент

Воеводина С.С.

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма»,
доктор медицинских наук, профессор



Алексанянц Г.Д.

«26» 06 2019 г.