

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Водолажской Маргариты Геннадьевны на диссертационную работу Хлопониной Анны Валерьевны: «Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы 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. Хлопониной Анны Валерьевны посвящена изучению закономерностей функционирования различных звеньев системы «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности, а также выявлению наиболее значимых факторов, влияющих на особенности течения гестации и исходы родов, с точки зрения системной хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма. Физиологических системных обобщений на уровне целостного организма, в том числе, - в виде разработки подходов к половой дифференциации плода в едином континууме «мать-плацента-плод» до сих пор было недостаточно. Не были расшифрованы хронофизиологические механизмы влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод». При анализе функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод», помимо ее гормонально-биохимической и морфологической организации, актуальным является пространственно-временной подход. Ведь на сегодняшний день остаются практически не реализованными представления, изложенные в концепции системогенеза П.К. Анохина, на основе которых возможно изучение алгоритмов включения различных эффекторных механизмов гомеостатической деятельности в организме беременной с самых ранних этапов ее развития с учетом пола плода. Вместе с тем, именно на этом пути представляется вероятным выявление новых

физиологических фактов, способствующих пониманию многих клинических явлений.

Своевременность подобного рода исследований, определяется и тем, что профилактика и диагностика осложнений, возникающих во время беременности, а также заболеваемости у новорожденных детей в постнатальном периоде, - невозможны без знаний механизмов регуляции плодо-материнских взаимоотношений, в значительной степени зависящих от половой принадлежности плода. Важным аспектом работы является преемственность гестационных процессов в репродуктивном периоде и функциональных трансформаций у женщин во время перименопаузы.

Таким образом, перспективность указанного направления очевидна, а его приведенные аспекты изучены недостаточно, что и предопределило необходимость и своевременность научного исследования Хлопониной Анны Валерьевны.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена четко поставленной целью, полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной 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 I_a и I_b группы. I_a группу составили 936 беременных, вынашивающих плодов женского пола, I_b группу – 928 беременных с плодами мужского пола. Во II группу «плацентарная дисфункция» были включены 1834 женщины, из которых 926 вынашивали плодов женского пола (II_a группа) и 908 беременных вынашивали плодов мужского пола (II_b группа). На втором этапе для изучения функциональных особенностей материнского организма (биоэлектрической активности мозга, гормонального, вегетативного, психо-эмоционального 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, доказана их однородность и нормальность распределения в группах. Одним из особых достоинств данного исследования явилось то, что оно проводилось в различных популяционных группах. 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.

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

Диссертационная работа 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 практические рекомендации на высоком научно-практическом уровне, что дает возможность считать результаты диссертационного исследования достоверными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Автором представлено новое решение актуальной проблемы с позиций современной физиологии и акушерства, а именно – профилактика осложнений беременности и улучшение перинатальных исходов, основанная на дифференциированном подходе к функционированию системы «мать-плацента-плод» в зависимости от пола вынашиваемого плода с позиции хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма.

Хлопониной А.В. получены новые факты, расширяющие 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 хронофизиологическим закономерностям, 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 механизмом, направленным на поддержание оптимума трансплацентарного обмена. Автором впервые доказано, что, независимо от пола плода, гестационный срок с 18-й по 21-ю недели беременности является временной зоной риска, в которой потенцируется формирование дисфункциональных отклонений в деятельности

гемодинамических подсистем маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода. Установлено, что пол плода модулирует у женщин суточные ритмы времени окончания родов. Выявлено, что пол плода (и паритет) являются факторами, опосредующими характер частотно-амплитудных характеристик суточных ритмов времени окончания родов посредством изменения характера их пеймекерной регуляции при каждой последующей беременности. 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 мужского пола плода изменения в коагуляционном звене гемостаза отмечаются по мере увеличения срока беременности, что потенцирует развитие у беременных коагулопатий в III триместре.

В результате проведенных хронофизиологических исследований автором обоснована новая 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 адаптационно-приспособительного «следа», модулируемого половой принадлежностью выношенного плода, которая (в сочетании с паритетом) потенцирует развитие заболеваний репродуктивных органов на более поздних этапах жизни женщины.

Диссидентом предложены оригинальные критерии оценки текущего функционального состояния системы «мать-плацента-плод», основанные на половой принадлежности плода, позволяющие прогнозировать развитие акушерских осложнений, на основании которых определены подходы к выбору

оптимальной тактики ультразвукового скрининга и профилактики. Выявлены новые прогностические признаки манифестации гинекологических и онкологических заболеваний на 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.

Фундаментальная значимость проведённых исследований заключается в успешном обобщении физиологических фактов: процессы, предопределляемые гендерными различиями плода, на первый взгляд, во многом антагонистичны. Однако, при системном рассмотрении в масштабах целостной человеческой популяции, они выступают в роли несомненных функциональных синергистов и, в конечном итоге, обеспечивают гармоничное воспроизведение живой системы вида «*Homo Sapiens*», формируя полноценную детородную функцию. Сильной стороной диссертации является её диалектическая основа, иллюстративность фактов в отношении закона Единства и борьбы противоположностей. Каждая глава исследования завершается обобщающим выводом, в котором подчёркивается видение автором основного ведущего системного принципа – единства компонентов системы. Системная интерпретация установленных явлений и закономерностей прослеживается в изложении результатов, в обсуждении и заключении. Философская составляющая научного труда – непременное условие его истинной научной значимости. И в этом отношении работа Хлопониной А.В. производит положительное впечатление.

Практически важно, что автором разработана и внедрена в акушерство комплексная оценка состояния системы «мать-плацента-плод». 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 ритмами физиологических родов в зависимости от пола вынашиваемого плода оптимальным временем суток для родоразрешения 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 и Д-димера. 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 базовом цикле «сон-бодрствование».

С целью прогнозирования рака молочной железы у женщин в перименопаузальном периоде предложено установить возраст обследуемой, паритеты и пол плода первого и второго ребенка. Фактором риска при повторных беременностях признан мужской пол плода у первого ребенка.

Материалы исследования достаточно освещены на многочисленных научно-практических форумах регионального российского, международного

уровней, апробированы на заседании ученого совета(2016, Ростов-на-Дону) ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России 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 ВПО «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 «Перинatalный 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.

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

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 источников: 427 - отечественные и 236 иностранные авторы. Оформление работы соответствует

требованиям ВАК, работа написана хорошим научным языком и четко структурирована и имеет логичную последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, четкая формулировка цели и задач исследования, данные о научной новизне, теоретическом и практическом значении работы, положениях, выносимых на защиту, о реализации работы и публикациях по теме диссертации. Для выполнения поставленных задач диссидентом был выполнен значимый объем исследований, а также дана последовательная, достоверная оценка результатов клинико-анамнестических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных методов и нейрофизиологических исследований.

Соискателем показано, 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 манифестиацию акушерских осложнений на последующих этапах беременности. Автором установлена модулирующая роль половой принадлежности плода по отношению к пеймекерным цикадианным механизмам, ответственным за 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. Показано, что половая принадлежность плода опосредует 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. Доказано, 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 увеличением риска развития гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов. Особое значение имеют результаты, свидетельствующие о морфо-функциональной гестационной перестройке в женском организме, обусловленной половой принадлежностью рожденных детей и паритетом, которая потенцирует развитие дисфункциональных отклонений в репродуктивных органах в перименопаузальном периоде, что позволило сформировать алгоритм прогнозирования онкологических заболеваний молочной железы. На основании изучения особенностей плодо-материнских 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.

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 и интерпретации, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

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.

Однако, несмотря на положительную оценку диссертационной работы, имеется ряд **замечаний и вопросов:**

1. В содержании работы недостаточно отчётливо прослеживается объяснение смещения фазы суточных ритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса при угрозе преждевременных родов.
2. В диссертации имеется фрагмент о влиянии солнечной активности на частоту зачатий плодами мужского и женского пола, но механизмы такого влияния не детализированы.
3. Каковы причины повышения симпатического тонуса вегетативной нервной системы у обследованных беременных женщин?
4. Какие паттерны кардиотокографических кривых свидетельствовали о дистрессе плода?

5. Какие исследования предусмотрены при проведении акушерского скрининга и какова периодика этих исследований? Что нового в акушерский скрининг принесли проведенные исследования?

6. Как объяснить тот факт, что в структуре заболеваемости женщин в перименопаузе, связанной с половой принадлежностью рожденных детей и паритетом, преобладают заболевания преимущественно репродуктивных органов, а также - метаболические нарушения?

7. Почему, на Ваш взгляд, беременные, вынашивающие именно мальчиков, склонны к перенашиванию?

Заключение

Диссертационная работа Хлопониной Анны Валерьевны:
«Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы 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», выполненная при содействии научных консультантов: доктора медицинских наук, профессора Боташевой Татьяны Леонидовны и Члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля наук РФ, доктора медицинских наук, профессора Радзинского Виктора Евсеевича, является законченной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о хронофизиологических закономерностях формирования плодо-материнских взаимоотношений при физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, 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,

совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления в физиологии, акушерстве и гинекологии, что 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 диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Хлопонина Анна Валерьевна достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – «Физиология» и 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор,
Профессор кафедры биологии и экологии
ГБОУ ВО «Ставропольский государственный
педагогический институт»

Российской Федерации

Специальность

03.03.01 – «Физиология»

Водолажская Маргарита Геннадьевна

355029, г. Ставрополь, ул. Ленина, 417«А», тел. (865) 256-08-26,
e-mail: domabiomed@yandex.ru

Подпись профессора М.Г.Водолажской «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБОУ ВО «Ставропольский государственный
педагогический институт»,
д-р филос. наук, доцент



Фотография по научной исследовательской работе и инновационной ГБОУ
«Ставропольский гос. пед. институт»
д-р филос. наук, проф. Троинина Л.А.

24.06.2019

