

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Куценко Ирины Игоревны 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 диссертационного исследования Хлопониной Анны Валерьевны определяется тем, что в последние годы появились единичные работы по влиянию пола плода на формирование акушерских осложнений. Так, в частности, мужской пол плода признан всемирной ассоциацией акушеров-гинекологов в качестве независимого фактора риска неблагоприятного исхода беременности. Это событие следует считать началом вехи в отношении значимости полового диморфизма для прогноза акушерской патологии. Особый интерес представляет влияние пола на состояние метаболизма матери, так как заболеваемость гестационным сахарным диабетом, наряду с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением, признаны пандемией 21 века, которая неуклонно растет. В связи с этим любые исследования, направленные на изучение механизмов их формирования, представляют особый интерес. Актуальность выбранной соискателем темы очевидна.

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

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточном клиническом материале: в исследование включено и обследовано 1864 беременных с физиологической

беременностью и 1834 женщины с плацентарной дисфункцией в возрасте 18-27 лет, а также 1040 женщин перименопаузального возраста, у которых исследовали структуру заболеваемости во взаимосвязи с полом рожденных детей. Автором четко определены критерии включения и исключения из исследования, приведена развернутая характеристика исследуемых, демонстрирующая гомогенность групп и позволяющая проводить достоверные сравнительные исследования.

Примененные в работе **методы исследований** современны и адекватны поставленным задачам. Научное исследование выполнено на высоком методическом уровне. Для обработки и анализа выходных данных автором применены современные математические инструменты и вычислительная техника. Полученные результаты обработаны с использованием традиционных методов вариационной статистики, анализа временных рядов по Фурье, корреляционного и многофакторного видов анализа. Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы, как и вытекающие из решенных задач выводы.

Практические рекомендации обоснованы результатами вышеизложенных исследований.

Таким образом, контингент обследованных пациенток, современные комплексные методы исследования позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты психосоматического тестирования, антропометрического, лабораторного, инструментального методов исследований, примененные актуальные методы медицинской статистической обработки полученных результатов позволяют считать выводы диссертационного исследования достоверными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

На основании многоуровневых исследований Хлопониной А.В. 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. Выявлено, 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.

Автором 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. Соискатель убедительно доказал, что пол плода и паритет являются факторами, опосредующими характер частотно-амплитудных характеристик суточных биоритмов времени окончания родов посредством изменения характера их центральной регуляции при каждой последующей беременности. Показано, что гестационные процессы, направленные на вынашивание плодов 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. При этом же варианте полового диморфизма 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, обуславливающее активацию правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга женщин и манифестицию 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. В свою очередь, женский пол плода потенцирует гестационную перестройку функциональных процессов в материнском организме, обуславливающую 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 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. Автор обнаружил, что гестационная перестройка функциональных процессов в материнском организме способствует формированию адаптационно-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.

Базируясь на результатах проведенных исследований, были предложены критерии оценки текущего функционального состояния ФСМПП, основанные на половой принадлежности плода, позволяющие прогнозировать развитие акушерских осложнений и определить подходы к выбору оптимальной тактики ультразвукового скрининга и профилактики

акушерских осложнений. Кроме того, определены прогностические признаки манифестации гинекологических и онкологических заболеваний на более поздних этапах жизни женщины с учетом половой принадлежности рожденных детей, направленные на совершенствование профилактических мероприятий и выбор оптимального плана диспансерного наблюдения.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Результаты диссертационного исследования Хлопониной Анны Валерьевны следует оценить как серьезный вклад не только в науку и теорию, но и практику.

Полученные соискателем данные позволяют существенно расширить и углубить системные представления о закономерностях формирования плодоматеринских взаимоотношений и механизмах регулирования гестационных процессов в зависимости от пола вынашиваемого плода. На основании полученных результатов разработана уникальная концепция о функциональной системе «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», имеющая большое значение для репродуктивной физиологии.

Практическая значимость работы связана с разработкой и внедрением в акушерскую практику комплексной оценки состояния системы «мать-плацента-плод», базирующуюся на ранее неизвестных хронофизиологических закономерностях формирования гестационных процессов в зависимости от половой принадлежности плода и их влиянии на акушерскую и перинатальную ситуацию, а также на течение перименопаузального периода в более отсроченных временных 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 излияния 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 родоразрешения в случае женского пола является первая половина дня, в случае мужского пола – вторая половина дня. В связи 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 (натощак, в венозной крови) для расчета индекса HOMA IR, с последующим назначением диетотерапии, 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 необходимо 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 конференциях, конгрессах, 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).

Разработанные автором практические рекомендации являются доступными, обоснованными и перспективными.

Материалы полученных результатов исследования используются в учебных программах студентов кафедры физиологии Ростовского ГМУ, клинических ординаторов и аспирантов акушеров-гинекологов Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, а также внедрены в работу региональных лечебно-профилактических профильных стационарных и амбулаторных учреждений. 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.

Предложенный диссидентом способ контроля за функциональным состоянием организма женщины при беременности открывает реальные перспективы для разработки новых, научно обоснованных программ мониторирования с целью своевременного формирования групп риска по неблагоприятному течению беременности, определения адекватной тактики их ведения, а также является перспективным для дальнейших исследований в области физиологии и акушерства. Результаты исследований А.В.Хлопониной могут быть использованы в медицинских и биологических вузах при преподавании курсов нормальной, репродуктивной физиологии, патофизиологии, акушерства и гинекологии.

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, практические рекомендации, приложения. Работа 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, дан глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по разрабатываемой проблематике, имеется четкая формулировка цели и задач диссертации, точно 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 организма 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 таковой у матерей девочек. Автором установлено, 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 повышение активности иммунной системы матери, более высокая продукция половых гормонов, тогда как для матерей мальчиков характерно нарастание активности коагуляционного звена гемостаза, снижение стресс-устойчивости и повышение психо-эмоционального напряжения, 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.

Несмотря на отмеченные положительные стороны работы, к автору работы имеются следующие **вопросы**:

1. Почему у женщин с плодами женского пола при наличии потенцирования гестационной перестройки функциональных процессов в материнском организме и склонности к формированию ИЦН чаще регистрируются разрывы шейки матки и каковы механизмы их формирования?

2. Каковы механизмы формирования маточных кровотечений во время родов с позиции стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса?

3. Располагаете ли вы данными о возможном увеличении частоты реализации наследственных тромбофилий в зависимости от полового диморфизма плода?

4. Чем обусловлена более частая встречаемость угрожающих преждевременных родов у беременных, вынашивающих мальчиков?

Заключение

Таким образом, диссертация 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 Член-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 отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых

степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г., № 1168), 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:

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор
Специальность
14.01.01 - «Акушерство и гинекология»

И.И. Куценко

Подпись профессора И.И. Куценко «заверяю»:

Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
док. фил. наук, профессор



Т.А. Ковелина

Адрес: 350063,
Российская Федерация, Краснодарский край,
г.Краснодар, ул.Седина,4
Тел. +7 (861) 222-01-14
Сайт: <http://ksma.ru>
e-mail: luzum69@mail.ru