

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Красноярского Государственного
медицинского университета
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
доктор медицинских наук, профессор

И.П. Артюхов

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы **Саргсян Оксаны Джемсиовны** на тему: **«Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода»**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: **03.03.01 - физиология, 14.01.01 - акушерство и гинекология.**

Актуальность исследования. Диссертационная работа Саргсян Оксаны Джемсиовны посвящена изучению закономерностей функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода, а также разработке на их основе новых подходов к прогнозированию акушерских осложнений. Актуальность исследования обусловлена необходимостью изучения характера коммуникативных связей между матерью и плодом в рамках концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод». Данные литературы, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения отдельных подсистем в рамках этой целостной системы и характера взаимосвязи между ними, опираясь на половой диморфизм плода – генетически детерминированного фактора, важность которого при рассмотрении плодово-материнских взаимоотношений бесспорна. В качестве объекта исследований выбрана система ангиогенных факторов и цитокиновый баланс, которым принадлежит одна из ведущих ролей в обеспечении функции сосудистой системы маточно-плацентарного комплекса, нарушения которой сопровождается формированием основных патологических состояний

беременности. Известно, что изменения некоторых ангиогенных факторов и цитокинов в динамике беременности позволяют не только строить клинический прогноз, но намечать пути коррекции дисфункциональных процессов в плаценте, для повышения прогностической и диагностической ценности которых автор предлагает исследовать модулирующую роль пола плода. Представляет также интерес исследование особенностей регуляторно-адаптационного статуса женского организма при беременности с учетом пола плода.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором впервые осуществлено изучение закономерностей функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. Была проведена комплексная оценка особенностей экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов, особенностей вегетативного статуса, адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы и гормонального статуса женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. Автором выявлены закономерности функционирования и механизмы регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинов у беременных женщин в норме и при нарушениях функции плаценты в зависимости от пола плода. Обнаружено, что в динамике физиологической и осложненной беременности имеет место повышение продукции некоторых ангиогенных факторов и цитокинов, более выраженное у матерей девочек, что свидетельствует об особенностях гормонального и иммунологического «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса, связанного с полом плода. У матерей девочек отмечается более выраженная продукция СЭФР-А, ФРП, ЭФР, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 в динамике физиологической беременности и СЭФР-А, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 - при плацентарной дисфункции, тогда как у матерей мальчиков регистрируется статистически значимый рост ЭФР, ИЛ-6, ИЛ-12 только при осложненной беременности. В процессе исследования установлено, что нарушение продукции ангиогенных факторов роста и цитокинов усиливается на фоне снижения адаптационного потенциала и усиления вегетативной лабильности, что способствует увеличению неблагоприятных показателей биофизического профиля плода, ухудшению течения плацентарной дисфункции преимущественно у матерей мальчиков. Выявлены более высокие показатели гормонов стресса (АКТГ и кортизола) во II и III триместрах как физиологической, так и осложненной беременности

преимущественно у матерей мальчиков, в то время как у матерей девочек обнаружены более высокие показатели эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена. Доказано, что в условиях плацентарной дисфункции у матерей мальчиков чаще имеют место неблагоприятные показатели кровотока в маточных, пуповинной и среднемозговой артериях плода. Обнаружено, что у матерей мальчиков на фоне менее выраженной продукции ангиогенных факторов (ЭФР, ФРП) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10) чаще встречается более выраженная тяжесть течения плацентарной дисфункции. Установлено, что у матерей мальчиков на фоне изменения экспрессии некоторых ангиогенных факторов (СЭФР-А, ФРП, ЭФР) и цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12) отмечается повышение риска развития нарушений родовой деятельности и послеродовых осложнений. Срочные роды достоверно чаще встречаются у матерей девочек, тогда как у матерей мальчиков значительно чаще происходят преждевременные роды. Выявлены биохимические предикторы плацентарной дисфункции у женщин, вынашивающих плодов мужского и женского пола. Наибольшей прогностической эффективностью во II триместре беременности у матерей мальчиков обладают ЭФР, ФРП, ИЛ-12. У матерей девочек клинически значимой триадой факторов являются ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-1 β .

Выводы диссертационного исследования корректны и отражают содержание задач и положений, выносимых на защиту.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. В результате проведенных исследований автором впервые установлены определенные отличия закономерностей функционирования различных звеньев системы «мать-плацента-плод» в зависимости от пола плода. Полученные результаты углубляют представления о механизмах формирования сосудистой системы маточно-плацентарного комплекса, создают научную основу для разработки дифференцированного подхода к прогнозированию акушерских осложнений с учетом фактора «пол плода». Предложен способ прогнозирования плацентарной дисфункции во II триместре беременности на основании определения наиболее информативных сочетаний ангиогенных факторов и цитокинов, повышающий эффективность прогнозирования плацентарной дисфункции, позволяющий избежать необоснованной терапии, обеспечить своевременность оказания врачебной помощи и, тем самым, снизить перинатальные потери. Полученные данные могут быть положены в основу региональных и возрастных стандартов показателей ангиогенных факторов и цитокинов у беременных женщин в зависимости от пола вынашиваемого плода, что позволит своевременно сформировать группы риска по развитию

плацентарной дисфункции с целью ее своевременной профилактики и коррекции.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации. Достоверность и обоснованность полученных в исследовании данных обеспечены глубоким теоретическим анализом проблемы и разносторонностью экспериментального исследования. Работа выполнена на современном уровне с привлечением информативных и высокочувствительных методов исследования, включающих ультразвуковой, биохимический и иммуноферментный методы. Исследования проведены на достаточном клиническом материале - 735 беременных, которые проходили обследование в отделении патологии беременности и консультативной поликлинике ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, наблюдавшихся в программе «Акушерский мониторинг». На основании результатов биохимического, гормонального, ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований были сформированы две основные группы. В I основную группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности (из них - 187 женщин с плодами женского пола и 203 – с плодами мужского пола). Во II (контрольную) группу были включены 345 женщин с плацентарной дисфункцией (169 женщин - с плодами женского пола, 176 - с плодами мужского пола). Результаты подвергнуты статистическому анализу с применением современных математических программ и не вызывают сомнения в достоверности.

В результате проведенных исследований было обнаружено, что при физиологической беременности у матерей девочек по сравнению с матерями мальчиков имеет место статистически значимо более высокая экспрессия СЭФР-А (в 1,5 раза), эндотелина-1 (в 2,5 раза), ЭФР (в 1,6 раза). При осложненной беременности у матерей девочек имеет место большая экспрессия интерлейкинов ИЛ-1 β (в 1,5 раза), ИЛ-6 (в 1,8 раза), ИЛ-10 (в 5,7 раз). Выявлены механизмы регуляции системы ангиогенных факторов роста и цитокинового баланса, свидетельствующие о нарушении экспрессии СЭФР-А, ФРП, ЭФР, ИЛ-1 β на фоне снижения адаптационного потенциала и усиления вегетативной лабильности, что способствует формированию осложненного течения беременности (возникновению большего числа случаев маловодия - в 2 раза, многоводия – в 1,2 раза, преэклампсии – в 2 раза) у матерей с плодами мужского пола. Автором установлено, что во II триместре, независимо от характера течения беременности, у матерей мальчиков имеют место более высокие показатели гормонов стресса (кортизола - в 1,3 раза и АКТГ в - 1,2 раза), тогда как у матерей девочек

имеет место более высокое содержание половых гормонов в III триместре беременности (эстриола - 1,2 раза, прогестерона в 1,4 раза) и плацентарного лактогена (в 3,4 раза). Доказано, что у беременных с плодами женского пола имеют место сильные отрицательные корреляции между половыми гормонами (эстриол), системой ангиогенных факторов (СЭФР-А, ФРП), цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-10) и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительную адаптацию ($r=0,816$) и срыв адаптации ($r=0,907$). Обнаружено, что у беременных с плодами мужского пола преобладают отрицательные корреляции средней силы между гормонами стресса (кортизол), ангиогенными факторами (СЭФР-А, ФРП) и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительный уровень адаптации ($r=0,635$). В процессе исследования выявлено, что у матерей мальчиков чаще (в 1,8 раза) отмечается снижение интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе на фоне плацентарной дисфункции, что проявляется в более выраженном, чем в случае противоположного пола плода повышении кривых скоростей кровотока в маточных (на 17%), пуповинной (на 19%) и средней мозговой (на 21%) артериях. Было также доказано, что изменение уровня экспрессии эпидермального фактора роста, фактора роста плаценты, интерлейкина -12 сопровождается ухудшением показателей биофизического профиля плода в 2 раза преимущественно у беременных с плодами мужского пола. Автором выявлены отличия в характере течения беременности и родов в зависимости от экспрессии факторов роста и цитокинов: доказано, что у матерей мальчиков в сравнении с матерями плодов противоположного пола снижение продукции ангиогенных факторов (ЭФР, ФРП) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10) усугубляет тяжесть течения плацентарной дисфункции, что проявляется задержкой развития плода (10,0% против 5,3%), гипоплазией плаценты (8,5% против 5,3%), преждевременным созреванием плаценты (10,8% против 8,9%). Одновременно повышается риск развития преждевременных родов (31,8% против 17,2%), аномалий родовой деятельности (9,1% против 6,5%), кровотечений в последовом и в раннем послеродовом периодах (6,8% против 4,1%), травматизма родовых путей матери (25,0% против 21,3%), оперативного родоразрешения (40,3% против 26,6%).

На основании исследования закономерностей функционирования системы ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности выявлены прогностически значимые факторы по развитию плацентарной дисфункции во II триместре: у матерей мальчиков экспрессия ЭФР более 310 пг/мл, ФРП менее 40,0 пг/мл, ИЛ-12 более 3,2

пг/мл; у матерей девочек ЭТ-1 более 0,42 пг/мл, ФНО α более 6,5 пг/мл), ИЛ-1 β более 17,6 пг/мл.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные данные диссертационной работы О.Д. Саргсян могут быть положены в основу региональных и возрастных стандартов показателей ангиогенных факторов и цитокинов у беременных женщин в зависимости от пола вынашиваемого плода, что позволит своевременно сформировать группы риска по развитию плацентарной дисфункции с целью ее своевременной профилактики и коррекции.

Выводы и практические рекомендации полученные автором могут быть использованы в медицинских учебных заведениях в программе курсов репродуктивной физиологии, патофизиологии, акушерства и гинекологии. Автором диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций. При проверке системой «Антиплагиат» с подключенной коллекцией РГБ диссертационной работы выявлено, что оригинальный текст в диссертации составляет 70 %, в автореферате – 84,51 %.

Основные положения и выводы диссертации логически обоснованны и полностью вытекают из результатов исследования. Работа написана доступным языком и наглядно иллюстрирована демонстрационным материалом.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, как и любое новаторское исследование, она порождает ряд вопросов и пожеланий, не умаляющих ценность уже полученных данных.

1. Почему у женщин, вынашивающих девочек, отмечается более выраженное повышение уровня цитокинов и некоторых ангиогенных факторов?
2. Каков механизм снижения адаптивно-регуляторного статуса у беременных с плодами мужского пола?
3. Чем объяснить различия структуры нормализованной важности значимых показателей ангиогенных факторов, цитокинов и гормонов при построении прогноза плацентарной дисфункции в процессе многофакторного анализа?
4. Как объяснить повышение резистивности сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса в случае мужского пола плода?
5. Почему задержка роста плода чаще развивается у плодов мужского пола?

6. Учитывались ли антигенные коллизии между матерью и плодом по АВ0 и Резус- системам? Были ли резус-конфликтные беременности? Каковы гендерные различия в этих конфликтах?

7. Исследовались ли содержание изучаемых факторов в плаценте? В крови плода?

К числу замечаний по работе можно отнести стилистические погрешности, излишне громоздкие таблицы, что затрудняет восприятие материала. Необходимо подчеркнуть, что сделанные замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: п.2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; п.3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); специальности 14.01.01 - «Акушерство и гинекология» по нескольким областям исследований: п.1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п.4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Заключение

Диссертационная работа Саргсян Оксаны Джемсиовны на тему: «Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода» является законченной научной квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи по изучению закономерностей функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода и разработка на их основе новых подходов к прогнозированию акушерских осложнений, имеющих существенное значение для физиологии и акушерства. По уровню практической значимости работа соответствует

требованиям п. 9 положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – «Физиология», 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Отзыв на диссертацию Саргсян Оксаны Джемсиовны обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации - протокол № 8 от 26 февраля 2015 г.

Отзыв составлен:

Савченковым Юрием Ивановичем

Ю.И. Савченков

профессором кафедры физиологии им. проф. А.Т. Пшоники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАЕН (специальность 03.03.01 – физиология)

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1

E-mail: uis_70@mail.ru; тел. 8(391)227-71-25

Цхай Виталием Борисовичем

В.Б. Цхай

заведующим кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ доктором медицинских наук (специальность – 14.01.01 – акушерство и гинекология), профессором.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1

E-mail: akginperinatol@krasgma.ru; тел. 8(391) 244-6817

Подпись Ю.И. Савченкова	
В.Б. Цхай	
УДОСТОВЕРЯЮ:	
Спис управления кадров:	
(подпись)	(расшифровка подписи)
27	02 2015 г.

