

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Лебеденко Елизаветы Юрьевны о диссертационной работе Саргсян Оксаны Джемсиовны «Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода», представленной в диссертационный совет Д 208.008.06 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

Диссертация «Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода» выполнена О.Д. Саргсян в составе научной группы по репродуктивной физиологии (ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России), где сложились научно-практические традиции изучения особенностей различных физиологических функций у беременных женщин в норме и при патологии. Поэтому, естественным является содержание рецензируемой диссертации, которая отражает комплексный системный подход, присущий всем исследованиям, выходящим из научной группы по репродуктивной физиологии. Работа, на которую дается мною отзыв, подкупает логикой проекта, позволяющей раскрыть многообразие проявлений адаптивных реакций системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности при вынашивании плодов разного пола.

В общей сумме физиологических знаний о функциях организма женщин в период беременности чрезвычайно важны конкретные представления о нерешенных вопросах, в частности, об адаптивных процессах системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса в динамике физиологической и осложненной гестации с учетом полового диморфизма. Кандидатская диссертация О.Д. Саргсян «Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода» во многом устраняет существенный теоретический пробел в этой проблеме и намечает пути решения прикладных вопросов. Актуальность темы диссертации подчеркивается и особым интересом акушеров, для которых новые теоретические знания определяют вектор выработки адекватной тактики ведения беременных. Среди множества сиг-



нальных механизмов используемых организмом человека в регуляции гомеостаза внутренней среды системе ангиогенных факторов и цитокинового баланса принадлежит важное место. Сдвиги в этих системах имеют чрезвычайно широкий спектр эффектов и участвуют в регуляции практически всех функций у матери и плода. И еще один важный момент по поводу актуальности: современная зарубежная и отечественная наука о физиологии беременности накопила достаточно большой материал о закономерностях функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин, однако до сих пор в этом учении отсутствует четкое понимание характера динамики ангиогенных факторов и цитокинов на различных этапах физиологической и осложненной беременности у матерей, вынашивающих плоды женского и мужского пола.

### **ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.**

Автором выполнен большой объем экспериментальных исследований, достаточный для получения достоверных результатов. Выборка испытуемых однородна, что обеспечивает сопоставимость, полученных данных. Для достижения цели и решения поставленных задач автором использованы современные, хорошо апробированные методы исследования, показатели которых объективно характеризуют функциональное состояние системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса, вегетативного и гормонального статуса женщин, а также особенности биофизического профиля плода.

Полученные результаты позволили О.Д. Саргсян адекватно решить ключевую проблему научной работы: доказать влияние диморфизма плода на функциональное состояние системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса и других систем организма. Экспериментальные данные подвергнуты тщательной статистической обработке с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с использованием корреляционного анализа.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ** заключается в исследовании функционального состояния системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса, вегетативного и гормонального статуса женщин, параметров биофизического профиля плода в динамике физиологической и осложненной беременности с учетом полового диморфизма плода. Новизна полученных результатов реализована в виде следующих позиций:



1. Впервые 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.

2. Установлено, 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 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 в динамике физиологической беременности и СЭФР-А, ИЛ-1 $\beta$ , 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.

3. 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.

4. 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.

5. Доказано, что в условиях плацентарной дисфункции у матерей мальчиков чаще имеют место неблагоприятные показатели кровотока в маточных, пуповинной и среднемозговой артериях плода.

6. Обнаружено, что у матерей мальчиков на фоне менее выраженной продукции ангиогенных факторов (ЭФР, ФРП) и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10) чаще встречается более выраженная тяжесть течения плацентарной дисфункции.

7. 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.



8. 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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ .

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Созданный автором алгоритм исследований функциональных особенностей и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса, гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, гормонального и вегетативного статуса, а также адаптационного потенциала женского организма при вынашивании разнополых плодов создают основу для разработки дифференциального подхода к прогнозированию акушерских осложнений.

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. Полученные в работе результаты могут быть использованы в лекционных курсах по физиологии беременности и родов для студентов медицинского и биологического профилей.

### **СТРУКТУРА, СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ РАБОТЫ.**

Диссертационная работа О.Д. Саргсян построена по классическому алгоритму и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, приложение. Рукопись изложена на 159 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками. Библиографический указатель включает 315 работ, которые представлены 149 отечественными и 166 зарубежными авторами.

В работе автор достаточно убедительно объясняет актуальность предпринятого проекта исследования. О.Д. Саргсян справедливо подчеркивает, что к настоящему моменту накоплены научные знания о перестройке внутренней среды женщины в связи с беременностью, однако до сих пор в этом учении отсутствуют чет-



кие сведения о сдвигах ангиогенных факторов и цитокинов при вынашивании разнополых плодов. Развитие методов сопровождения беременности и родов диктует необходимость получения новых знаний, основанных на количественном и качественном анализе системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса, адекватно отображающих состояние внутренней среды женщины. В этой связи подчеркну, что рецензируемая диссертация во многом способствует развитию клинического осмысления многочисленных сигнальных регуляторных механизмов единой целостной системы мать-разнополые плоды.

Приведены сведения об апробации работы и полноте отражения ее материалов в публикациях. Автором по материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций. Обзор литературы содержит обстоятельный анализ работ предшественников, изучавших проблему системных и локальных механизмов взаимоотношений между плодом и матерью во время гестации. Автор диссертации при анализе источников научно литературы подчеркивает, что несмотря на единство и целостность функциональной системы мать-плод, она функционирует как две подсистемы, тесно взаимодействующие между собой по принципу обратных отрицательных и положительных связей. Прочтение обзора литературы, дает основание полагать, что автор диссертации имеет полное представление об основных этапах и главных моментах развития научных исследований по теме диссертации.

В диссертации подробно описаны использованные методы исследования и статистической обработки. Примененные автором методы служат добротными экспериментальными доказательными инструментами в построении теоретической базы диссертации. Суть их сводится к тому, что несмотря на существование плацентарного барьера, кровь матери обменивается с кровью плода химическими, генетическими и физиологическими сигналами, что составляет единый функциональный коммуникативный канал связи, который формирует особенности экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов в зависимости от пола плода.

Обращает внимание полнота и богатство подходов для аргументации результатов, полученных в ходе многочисленных экспериментов. Автор тщательно выделяет то новое, что получено по ходу собственных экспериментов, дает четкую характеристику ангиогенных факторов и цитокинов и их сдвигов на протяжении гестационного цикла. В частности установлено, что более высокая экспрессия некоторых ангиогенных факторов (СЭФР-А, эндотелина-1, ЭФР) и цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ ,



ИЛ-6, ИЛ-10) имела место у женщин с плодами женского пола. С целью оценки значимости изучаемых факторов для возникновения шанса развития плацентарной дисфункции автором был проведен анализ данных и установлено, что вероятность возникновения плацентарной недостаточности повышается при определенном соотношении ангиогенных факторов роста и цитокинов, последовательность которых существенно отличается в группах с альтернативным полом плода.

В работе также проведен анализ гормональной регуляции в организме женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. Выявлено, что, 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 (эстриола – 1,2 раза, прогестерона в 1,4 раза) и плацентарного лактогена в 3,4 раза.

Анализируя биофизический профиль плода (БФП), О.Д. Саргсян заключает, что в зависимости полового диморфизма неблагоприятные признаки биофизического профиля плода более характерны для мальчиков, а благоприятные – для девочек. Это соответствует литературным данным (Di Renzo G. C. et al., 2007) и свидетельствует о достаточной толерантности плодов женского пола. Исследование особенностей течения родов и состояния новорожденных позволило диссертанту утверждать, что наибольшее число осложнений в родах, наиболее низкие значения балльной оценки по шкале Апгар и массы тела новорожденного при рождении имеют место у плодов мужского пола.

В ходе рецензирования работы возникло ряд вопросов:

1. Чем объяснить более высокие показатели гормонов стресса у беременных с плодами мужского пола и более высокое содержание половых гормонов и плацентарного лактогена у беременных с плодами женского пола?

2. Имелась ли корреляция между частотой преэклампсии и анемии с полом плода?

3. С чем связана меньшая частота осложненного течения беременности у матерей с плодами женского пола?

Синтезируя полученные данные автор подробно обосновывает собственную концепцию о выраженном различии некоторых ангиогенных факторов и цитокинов у беременных при вынашивании разнополых плодов. Результаты диссертации приносят новые знания в фундаментальную науку и акушерскую практику и являются

недостающим звеном в расшифровке механизмов формирования акушерской патологии и направлены на улучшение показателей здоровья матери и плода.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандидатская диссертация О.Д. Саргсян «Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода» является завершенным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности, новизне, объему, методическим подходам, практической значимости, разработанным теоретическим положениям соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – «Физиология» и 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС  
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

Елизавета Юрьевна Лебедеко

344022, г. Ростов-на-Дону,  
Нахичеванский пер., 29.  
Телефон (863) 294-01-78,  
E-mail: [lebedenko08@mail.ru](mailto:lebedenko08@mail.ru)

Подпись доктора медицинских наук, доцента Лебедеко Елизаветы Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России  
профессор



Н.Я. Корганов