

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора **ВЛАСОВА Тимура Дмитриевича** на диссертационную работу Поповой Ирины Геннадьевны на тему «Функция эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: механизмы ее нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (пэ) матери занимает ведущее место в структуре акушерской патологии. Частота преэклампсии колеблется от 7% до 19 % и является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время одним из важнейших звеньев в механизме развития преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, приводящая как к ухудшению здоровья матери, а также формированию нарушений в системе мать–плацента–плод. Происходящие изменения приводят к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода, и как следствие, внутриутробной задержке развития плода, рождению детей с перинатальными поражениями ЦНС, кардиоваскулярными осложнениями, нарушениями функций эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем. В настоящее время не существует четких критериев дисфункции эндотелия. Кроме того функциональные методики оценки дисфункции эндотелия, применимые у взрослых, невозможно использовать у новорожденных. И еще одной проблемой является особенность становления функциональной активности эндотелия в периоде ранней постнатальной адаптации у доношенных и на фоне недоношенности, что приводит к дополнительным трудностям диагностики нарушения функции эндотелия у новорожденных и трактовки полученных результатов. Изучение механизмов формирования нарушений функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, позволит оптимизировать ведение этой категории пациентов и будет способствовать снижению инвалидизации, неонатальной и младенческой смертности и улучшению качества их жизни. В связи с этим актуальным являются исследования, направленные на выявление причин и характере эндотелиальных нарушений у

новорожденных. Это позволит приблизить поиск тех методов лечения, которые будут основаны на патогенетическом подходе, что в конечном итоге позволит оптимизировать ведение этой категории пациентов и будет способствовать снижению инвалидизации, неонатальной и младенческой смертности и улучшению качества их жизни

Научная новизна

В диссертационной работе Поповой И.Г. впервые изучена динамика биохимических показателей, характеризующих различные показатели состояния эндотелия, отражающие разные его функции (вазомоторную, ангиогенную и гемостатическую) у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, в периоде ранней постнатальной адаптации. Выявлены особенности содержания маркеров у новорожденных в зависимости от срока гестации и тяжести преэклампсии. Выявлены взаимосвязи между маркерами, характеризующими функции эндотелия и развитием перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией и разработаны способы прогнозирования выявленной патологии. Получены патенты на изобретение.

Важными являются данные о содержании как эндотелиальных клеток-предшественниц, так и зрелых циркулирующих клеток, в зависимости от срока гестации и тяжести преэклампсии. В диссертационной работе Поповой И.Г. впервые продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, проявляется выраженными структурными нарушениями венозных эндотелиоцитов на клеточном и ультраструктурном уровнях, что последовательно сопровождается изменением функциональной активности эндотелия пупочного канатика. Впервые установлено, что одним из механизмов формирования эндотелиальной дисфункции на уровне пупочного канатика при беременности, осложненной ПЭ, является изменение соотношения экспрессии аннексина-5 и VEGF в пуповине на фоне застойного полнокровия вены, атрофических и деструктивных изменений эндотелиоцитов. При тяжелой форме ПЭ положительная экспрессия рецептора AT-1 (AGTR1) в венозном эндотелии пуповины на фоне снижения экспрессии VEGF и аннексина-5 может служить маркером формирования эндотелиальной дисфункции плода.

Автором показано усиление свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Выявленные изменения полиморфизма генов, характеризующих сосудистую стенку, у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у этих детей в периоде ранней постнатальной адаптации и последующей жизни. Таким образом, в ходе диссертационной работы Поповой И. Г. расширены представления о механизмах нарушения функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем диссертации данных

Автором выявлены ассоциации изменения регенераторного потенциала эндотелия и повышением содержания зрелых эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Выявлены особенности изменения вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функции эндотелия сосудов пуповины и сосудов у новорожденных в периоде ранней постнатальной адаптации в зависимости от степени тяжести преэклампсии и срока гестации.

В диссертационной работе установлена роль изменения экспрессии в венозном эндотелии сосудистых факторов (VEGF, аннексина-5, AGTR1) и повышения в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, маркера окислительного стресса (tgα) и уровней регуляторов ангиогенеза (цГМФ и ангиогенина) в формировании эндотелиальной дисфункции у плода при преэклампсии матери.

В ходе выполнения исследования предложены новые способы прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных. Так, Поповой И.Г. получены данные, позволяющие прогнозировать тяжелую дыхательную недостаточность у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, а также риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний, церебральную ишемию.

Таким образом, данные, полученные автором в ходе исследования, имеют существенное как теоретическое, так и практическое значение для развития таких разделов медицины, как патофизиология, клиническая лабораторная диагностика, неонатология.

Обоснованность и достоверность научных положений и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Поповой И.Г. представляет собой комплексное клинико-лабораторное исследование, выполненное с использованием современных иммунологических, биохимических, молекулярно-биологических и иммуногистохимических методов, привлечение которых обоснованно поставленными в диссертации задачами. В работе использованы такие методы, как многоцветная проточной цитофлуориметрия для фенотипирования эндотелиальных клеток-предшественников пуповинной крови, индуцированная хемилюминесценция для оценки оксидантного стресса пуповинной крови и крови новорожденного. Использование метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для проведения генетического исследования

Дизайн исследования соответствует цели и задачам. Число включенных пациентов достаточно для выполнения работы, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Экспериментальные исследования включают в себя несколько этапов: обработку фрагмента пупочного канатика, проведение ферментативной диссоциации пупочной вены смесью растворов ферментов, получение суспензии клеток и их лизата для проведения исследований.

Проведенный в работе статистический анализ полученных результатов отвечает современным требованиям, предъявленным к исследованиям. Приведенный в диссертации алгоритм анализа данных и примененные статистические исследования подтверждают достоверность полученных результатов.

Результаты диссертации опубликованы в достаточном объеме в отечественных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и представлены на конференциях, в соответствии со специальностью, по которой представлена работа. Все вышеописанное свидетельствует о высокой обоснованности и достоверности полученных в диссертационном исследовании результатов и, соответственно, выводов, положений и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ и содержит все требуемые разделы. Работа изложена научным, грамотным, литературным языком, иллюстрирована наглядным материалом – 15 рисунками и 33 таблицами.

Проанализировано 465 литературных источников, привлеченных для написания литературного обзора и обсуждения результатов.

Обзор литературы дает полное представление о рассматриваемой проблеме. Приведены современные данные о роли эндотелиальной дисфункции в развитии перинатальной патологии у новорожденных, приведена характеристика наиболее изученных маркеров, характеризующих функции эндотелия в организме. Значительный интерес представляют данные о значении определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных детей. Обзор содержит и обобщает много новых данных, значимых для патологической физиологии.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание дизайна и критериев отбора в исследование, исчерпывающее подробно описаны используемые методы и методики.

Глава «Результаты собственных исследований» четко структурирована и соответствует задачам исследования. Результаты представлены ясно, подробно проиллюстрированы, логично изложены.

Глава «Обсуждение полученных результатов» занимает значительную часть диссертационной работы, содержит анализ и обобщение собственных данных, их сопоставление с данными научных групп и исследователей в соответствующей области патофизиологии.

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам. Задачи исследования выполнены полностью.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад автора прослеживается по всей работе и состоит в планировании и участии во всех этапах диссертационного исследования, внимательном отношении к методической части, глубоком анализе патофизиологических механизмов на основании полученных в работе результатов. Основные результаты диссертационной работы были получены в ходе выполнения гранта РФФИ № 18-415-370002 на тему «Особенности эндотелиальных клеток – предшественников и молекулярных маркеров функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией», в котором автор был основным исполнителем, определял и планировал исследования, проводил обобщение материала и выполнял написание и оформление отчетов по гранту. В подавляющем большинстве работ по теме диссертации фамилия автора стоит на

первом месте. Вклад ученых, оказавших содействие выполнению работы, отражен в публикациях по теме диссертации.

Вопросы и замечания по работе

В диссертации имеются отдельные опечатки и неудачные фразы, но принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В чем функциональная разница между эндотелиальными клетками, данные по которым представлена в таблицах 1-3: CD45-CD133+VEGFR2+CD34+, CD45-CD133+VEGFR2+CD34-. Одни клетки предшественницы, а другие десквамированные? И клетки, которые не являются предшественницами имеют какую - либо активность?
2. По целому ряду показателей имеется существенная разница между пуповинной и венозной кровью. Имеют ли эти различия диагностическое значение и какую кровь Вы рекомендуете для исследования дисфункции эндотелия?
3. Что по Вашим данным является наиболее значимым в развитии эндотелиальной дисфункции у детей, рожденных от матерей с ПЭ? Имеется в виду какая из функций или какой механизм страдает наибольшим образом?

Вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Поповой Ирины Геннадьевны «Функция эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: механизмы ее нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации» является законченной научно – квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение, имеющее научно – практическое значение для патологической физиологии, а именно выявлены и обоснованы механизмы развития нарушений функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, установлена их связь с перинатальной патологией и разработаны способы прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Диссертационная работа Поповой Ирины Геннадьевны «Функция эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: механизмы ее нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации», в частности ее актуальность, научная новизна, достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов, соответствуют требованиям п.9-14 «Положениям о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а сама диссертант заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Декан лечебного факультета,
заведующий кафедрой патофизиологии с курсом
клинической патофизиологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.
Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации»,
доктор медицинских наук, профессор

Власов Тимур Дмитриевич



Подпись руки заверяю: *Власов Т.Д.*
Специалист по кадрам
М.А.Пищелева
14 04 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8(812) 338-70-61
E-mail: info@1spbgbmu.ru
Официальный сайт: <https://www.1spbgbmu.ru/>