

Бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа - Югры  
«Сургутский государственный университет»

ОКПО 27387694      ИНН 8602200001  
ОГРН 1028600609180      КПП 860201001

от 15 апреля 2025 г. № 11 / 2644  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Для представления в Диссертационный совет  
по защите диссертаций на соискание учёной  
степени кандидата наук, доктора  
наук 24.1.180.01

И.о. ректора БУ ВО «Сургутский  
государственный университет»  
Кандидат технических наук,  
доцент \_\_\_\_\_

Даниленко Иван Николаевич



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» о научно-практической значимости диссертации Поповой Ирины Геннадьевны «Функция эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: механизмы ее нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

#### **Актуальность темы выполненной работы.**

Диссертационная работа Поповой И.Г. посвящена изучению функции эндотелия у новорожденных от матерей с преэклампсией и механизмов развития эндотелиальных нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации новорожденных. Известно, что преэклампсия матери во время беременности является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ее колеблется от 7 % до 19 % и не имеет тенденции к снижению. Работы предыдущего десятилетия показали, что эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим механизмом преэклампсии, влияние ее на здоровье новорожденных часто недооценивается, поскольку у новорожденных детей могут

ФГБНУ «НИИСПП»

ВХ 188 22.04.2025

отсутствовать патологические проявления. В доступной литературе перинатальный аспект исследований ограничен изучением особенностей течения беременности и родов, оценкой состояния детей на момент рождения. Сведения по оценке функции эндотелия разрозненные. Опубликованы данные по оценке гемостатической функции у новорожденных, исследованы патофизиологические аспекты сосудов пуповины. Показано, что «новорожденные от матерей с преэклампсией не отличались от тех, кто родился после неосложненных беременностей по показателям циркулирующих биомаркеров воспаления - СРБ и кальпротектина, по маркерам окислительного стресса». Выявлена взаимосвязь между задержкой роста плода и преэклампсией, отмечено, что в основе этого лежат различные плацентарные и сердечно-сосудистые механизмы. Выявлено, что повышенная циркуляция холестерина у матери является фактором, приводящим к развитию ЭД у плода. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, механизмы развития ЭД до сих пор до конца не выяснены. Основным недостатком изучения состояния эндотелия является отсутствие четких диагностических критериев (биохимических, инструментальных). В связи с этим изучение функции эндотелия и поиск маркеров для прогнозирования нарушений у новорожденных представляет собой актуальную проблему патофизиологии и медицины в целом.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.**

Нарушение функции эндотелия является одним из ключевых факторов в патогенезе развития перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией, а успех лечения этих нарушений зависит от правильной оценки эндотелиальной дисфункции, что позволит своевременно начать проведение профилактических и лечебных мероприятий с целью предотвращения формирования инвалидизирующей патологии, что улучшит показатели здоровья и качества жизни детей.

Работа Поповой И.Г. выполнена по теме НИР в рамках государственного задания «Разработка новых методов прогнозирования нарушений здоровья детей, рожденных от матерей с гипертензивными расстройствами» (№ госрегистрации:

AAA-A17-117041210306-0) и «Разработка новых методов диагностики и прогнозирования нарушений здоровья у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, на основании изучения функций эндотелия сосудов» (рег. № НИОКТР АААА-А20-120090290015-9), а также при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-415-370002 «Особенности эндотелиальных клеток – предшественников и молекулярных маркеров функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией», результаты вошли в отчет по гранту.

### **Новизна исследований и полученных результатов.**

Автором диссертации впервые дана оценка регенераторной функции эндотелия на основании определения экспрессии молекул CD34, CD133, CD45, VEGFR-2 в пуповинной крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Выявлены особенности изменения количества зрелых эндотелиоцитов и эндотелиальных клеток – предшественников у новорожденных и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери.

Поповой И.Г. впервые у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией проведена комплексная оценка биохимических особенностей функции сосудистого эндотелия и прослежена динамика изменений вазомоторной, ангиогенной, гемостатической функций эндотелия, а также показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности в процессе ранней постнатальной адаптации новорожденных, на основании определения этих маркеров в пуповинной крови и крови новорожденных в первые сутки жизни.

Автором впервые выявлено, что повышение уровней ангиопоэтина-1 в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие церебральной ишемии у новорожденных от матерей с ПЭ в периоде ранней постнатальной адаптации. Разработан критерий прогнозирования церебральной ишемии и определены прогностические параметры развития легкой, средней и тяжелой степеней тяжести церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией в периоде ранней постнатальной адаптации.

Впервые установлено, что у новорожденных от матерей преэклампсией в венозной крови на первые сутки жизни выявлены изменения гемостатической

функции эндотелия, проявляющиеся признаками повреждения эндотелия и повышением фибринолитической активности крови, о чем свидетельствует повышение в крови уровней тканевого активатора плазминогена, ингибитора активации плазминогена 1 типа и тромбомодулина.

Впервые выявлено, что повышение концентрации тромбомодулина в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных от матерей с преэклампсией в раннем неонатальном периоде.

Поповой И.Г. доказано, что эндотелиальная дисфункция у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, сопровождается патоморфологическими изменениями венозного эндотелия пупочного канатика и изменением функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов пуповины. Выявлены особенности экспрессии сосудистого фактора роста, аннексина-V, рецептора ангиотензиногена-1 в венозном эндотелии сосудов пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

В исследовании впервые проведено исследование клеточного лизата, полученного экспериментальным путем из эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины. На основании определения в лизатах концентрации регуляторов эндотелиальной синтазы оксида азота, циклической ГМФ, ангиогенина и показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности проведена оценка функциональной активности эндотелиоцитов сосудов пуповины новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Помимо этого, впервые выявлены изменения полиморфизма генов, характеризующих сосудистую стенку, у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, которые свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у этих детей в периоде ранней постнатальной адаптации и последующей жизни.

На основании полученных данных разработаны способы прогнозирования перинатальной патологии с учетом патогенетической значимости и

информативности отдельных показателей функции эндотелия. Получены 5 патентов на изобретение.

Выводы диссертационного исследования Поповой И.Г. основаны на полученных ею новых данных. Они существенно расширяют современные представления о механизмах развития дисфункции эндотелия

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о механизмах нарушения функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, в динамике ранней постнатальной адаптации новорожденного.

Практическая значимость исследования определяется тем, что на основании полученных данных разработаны новые способы прогнозирования развития перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией: церебральной ишемии, тяжелой дыхательной недостаточности, внутрижелудочковых кровоизлияний.

#### **Личный вклад автора в исследование.**

Поповой И.Г. разработана концепция диссертационного исследования, лично автором проведен поиск и анализ современной литературы, анализ медицинской документации с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного добровольного согласия для каждой пациентки. Осуществлен забор биологического материала (пуповинная кровь, венозная кровь, фрагменты пуповин). Автором лично выполнено большинство лабораторных и экспериментальных исследований, проведена регистрация, статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов клинико-лабораторных исследований. Автору принадлежит ведущая роль в написании научных публикаций по теме диссертации. Результаты работы представлены лично автором в докладах на конгрессах и конференциях.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе научные положения могут быть использованы в клинической и

экспериментальной практике. Результаты исследований и вытекающие из них рекомендации внедрены в работу отделений патологии беременных, отделений новорожденных, детской реанимации ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются при проведении лекций для практических врачей.

### **Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 61 научная работа, отражающих основное содержание исследований из них 13 статей - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций, 5 патентов на изобретение и 43 публикации в рецензированных журналах, в сборниках и материалах конференций.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация Поповой И.Г. построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений и список использованной литературы.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ и содержит все требуемые разделы.

Обзор литературы содержит 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 дает полное представление о рассматриваемой проблеме, содержит и обобщает много новых данных, значимых для патологической физиологии.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание дизайна и критериев отбора в исследование, 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.

Диссертационная работа изложена на 245 страницах, включает 15 рисунков и 33 информативных таблиц, представляющих полученные результаты. Список литературы содержит 465 литературных источника, в него входит 160 отечественных источника и 305 зарубежных. Автореферат изложен на 48 страницах и в полной мере отражает содержание диссертации.

#### **Замечания.**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

#### **Вопросы.**

1. Чем объясняется высокая частота (42%) кесарева сечения в контрольной группе?

2. Были ли различия (если это определяли) в состоянии эндотелия пуповины у новорожденных от женщин у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией внутри групп, рожденных естественным путем и путем операции кесарева сечения?

3. Какую роль могут играть выявленные негативные генотипы и аллели и их сочетанное присутствие в генотипе ребенка для здоровья матери и новорожденного?

4. Какова патогенетическая роль тромбомодулина при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденного?

5. Была выявлена взаимосвязь между содержанием ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и развитием церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией. Какой механизм вы предполагаете в данном случае?

6. С чем связано повышение сосудистого фактора роста и ангиопоэтина 1 в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией?

7. Какова роль t-PA, PAI-1 и тромбомодулина в крови в поддержании гемостатического баланса в организме новорожденного?

В плане дискуссии предлагаю обсудить вопрос - только ли изменения состояния эндотелия определяют тяжесть состояния новорожденных?

Эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития патологии, как правило она вторична. Развитию ЭД и степени его повреждения предшествуют сосудистые и метаболические процессы в организме плода.

Какова, например, роль дефицита легочных сурфактантов (у недоношенных) или их инактивации (у доношенных, но с асфиксией и внутриутробной пневмонией) в этих процессах. Объясните, пожалуйста, пусковые факторы и формирование "порочного круга" в патогенезе возникающих расстройств.

### **Заключение.**

Таким образом, диссертационная работа Поповой И.Г. на тему «Функция эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией: механизмы ее нарушений в процессе ранней постнатальной адаптации», научный консультант д.м.н., профессор Назаров С.Б. на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы по выявлению особенностей развития эндотелиальной дисфункции у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и разработка способов прогнозирования перинатальной патологии у этих детей.

По актуальности, степени научной новизны, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых

