

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ЧГМА

Минздрава России,

д.м.н., Зайцев Д.Н.

«9»



ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической ценности диссертации Абулдинова Антона Сергеевича «Закономерности нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Физиологические и иммунологические изменения во время беременности потенциально могут повлиять на восприимчивость и тяжесть течения пневмонии, в том числе, при COVID-19. Внутриутробная передача SARS-CoV-2 практически не встречается, вероятно ввиду низкого уровня виремии SARS-CoV-2 и снижения коэкспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранной сериновой протеазы 2, необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетки плаценты. Накапливаются данные о том, что заражение SARS-CoV-2 во время беременности связано с рядом неблагоприятных исходов беременности, включая преэклампсию, преждевременные роды и мертворождение, особенно среди беременных с нелёгким течением COVID-19. Данные научных докладов свидетельствуют о том, что заражение SARS-CoV-2 во время беременности может быть опасным в любое время, но риски как для матери, так и для плода, а также вероятность развития плацентарных нарушений, возрастают в течение третьего триместра беременности.

Несмотря на многочисленные мировые научные исследования, посвященные

установлению причин и механизмов развития хронической плацентарной недостаточности, в том числе при COVID-19 инфекции, отсутствует системный подход в обосновании патофизиологических механизмов нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока с позиций взаимосвязи кислородного статуса организма беременных с гемодинамикой фетоплацентарного комплекса у беременных с ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

Таким образом, исследование молекулярных механизмов формирования плацентарной недостаточности имеет не только высокую фундаментальную актуальность, но и прикладную значимость за счёт возможности использования полученных результатов исследования для прогнозирования тяжести плацентарных нарушений у беременных с внебольничными пневмониями бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна диссертационной работы обусловлена полученными автором новыми теоретическими данными, расширяющими представление о роли внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие плацентарной недостаточности в третьем триместре. Впервые доказано, что тяжесть проявлений гипоксемии и системной гипоксии у беременных связана с этиологическим фактором и более значима при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем бактериальной форме заболевания, и находится в прямой зависимости от содержания индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α в крови и интенсивности ацидотического сдвига.

Впервые показано, что снижение транспорта кислорода кровью у беременных зависит от повышения циркуляции в периферическом кровотоке морфологически неустойчивых форм эритроцитов с высоким индексом трансформации, более выраженного при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем бактериальной форме заболевания. Впервые определена значимость кислородного дисбаланса, формируемого при бактериальной внебольничной пневмонии у беременных, в развитии неполноценной маточно-плацентарной перфузии и осложнений состояния плода, при вирусной (COVID-19) форме заболевания — в развитии дефицита маточного кровотока и централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск в виде хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода. Впервые показано, что осложнения раннего неонатального периода, а именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем бактериальной форме заболевания, и могут быть связаны с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса. Впервые на основании дискриминантного и ROC-анализов у беременных с внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии разработан патогенетический принцип оценки гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксемии и системной гипоксии, основанный на определении показателей гипоксического фактора HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата в крови и доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения. У беременных с бактериальной внебольничной пневмонии молекулярными предикторами хронической плацентарной недостаточности являются дискоциты, лактат и пульсационный индекс артерии пуповины, у беременных с вирусной (COVID-19) формой заболевания — HIF-1 α , лактат и пульсационный индекс артерии пуповины. Научная новизна диссертационного исследования подтверждена патентом

на изобретение РФ (патент РФ № 2772906).

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Теоретическое значение работы определяется полученными в ходе диссертационного исследования новыми знаниями, расширяющие представления о роли внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных женщин и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Разработаны способы прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией (патент РФ № 2772906).

Материалы диссертации внедрены в структурные научные подразделения и отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», а также в учебный процесс на кафедрах физиологии и патофизиологии, акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность результатов исследования определяется соответствием дизайна работы критериям доказательной медицины, а также достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования женщин в третьем триместре беременности. Проведение клинических, лабораторных и лучевых методов исследования осуществлялось на сертифицированном оборудовании, а обработка полученных данных была адекватна поставленным задачам и используемым методам статистического анализа. Диссертация имеет классическое строение, построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными автором данными. Идея работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Использовано сравнение авторских и

ранее полученных данных. Показано качественное или количественное совпадение показателей, полученных автором с результатами независимых источников по данной проблеме. При анализе глав диссертации отмечается внутреннее единство, которое документируется последовательным планом исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью цели, выводов и поставленных задач. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа А.С. Абулдинова изложена на 182 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, трех глав собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 242 авторов, из них 151 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 17 рисунками.

Классический стиль диссертации, подтверждается глубоким анализом полученных результатов, построением аргументированных выводов и практических рекомендаций. Цель работы изложена чётко и соответствует решаемой проблеме: выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Для достижения поставленной цели последовательно решались 4 задачи, которые соответствуют выводам.

В первой главе «Обзор литературы» автором выделяются 4 части. Они отражают современные представления о течении внебольничных пневмоний, в том числе у беременных; гипоксические, гемодинамические причины формирования хронической плацентарной недостаточности, морфологические особенности плаценты и сосудистого русла, а также механизмы развития гипоксемии и системной гипоксии, маркёры внутриутробной гипоксии плода при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии у беременных.

Автором тщательно проанализированы имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе сведения по выбранной теме.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно представлена организация и дизайн исследования. При решении поставленных задач были обследованы 100 женщин в динамике третьего триместра беременности с применением современных общеклинических, лабораторных, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования. Для анализа полученных научных результатов использовались современные статистические методы исследования.

В третьей главе дается подробная характеристика нарушения кислородного статуса крови, показано состояние гемического компонента крови, а также произведён сравнительный анализ показателей эритроцитов крови и их морфологических форм, оценено кислотно-основное состояние крови и метаболические изменения у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Четвертая глава включает описание ключевых изменений гемодинамики фетоплацентарного комплекса, а также состояние новорождённых, у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности. Выявлено, что снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена у женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск (ишемия мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния).

Пятая глава посвящена поиску молекулярных предикторов в прогнозе нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Для поиска предикторов и построения прогнозной модели использовался многомерный пошаговый дискриминантный и ROC-анализ. Таким образом, доказано, что определение HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов (дискоцитов), уровня лактата, доплерометрических индексов (пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения) может быть использовано в качестве молекулярных предикторов для выделения групп риска развития хронической плацентарной недостаточности среди беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

В заключении рассматриваются патогенетические взаимосвязи между показателями кислородного статуса крови, показателями гемического компонента крови, показателями эритроцитов крови и их морфологических форм, кислотно-основного состояния крови и метаболическими изменениями, особенностями гемодинамики фетоплацентарного комплекса, а также состояниями новорождённых у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности. Обращает на себя внимание последовательность и аргументированность суждения соискателя. Полученные научные факты рассматриваются Абулдиновым А.С. критично и с различных ракурсов. Основная часть заключения раскрывает ключевые патофизиологические механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Они в общем виде представлены в виде концептуальной схемы.

По результатам проведенного исследования автором было сделано 6 выводов и даны практические рекомендации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 12 научных статей, из них 3 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, 1 патент РФ на изобретение. Основные положения диссертационной работы апробированы на различных научных форумах, в том числе международного уровня.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикации по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, её основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Абулдинова А.С. нет. Тем не менее, отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым задать уточняющие вопросы:

1. Вы делаете вывод о том, что у беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлена гиперхромия эритроцитов, одновременно с этим, в работе установлено снижение гемоглобина. Как можно объяснить данное явление?
2. Как оценивалась «хроническая внутриутробная гипоксия плода», «ишемия мозга» и «внутрижелудочковые кровоизлияния» у новорождённых? Об этом не указано в разделе «Материалы и методы».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных лечебно-профилактических учреждений, а также в лекционном материале для студентов.

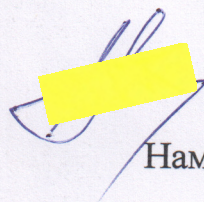
Заключение

Диссертационная работа Абулдинова Антона Сергеевича «Закономерности нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного

комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является оригинальным, законченным научным трудом. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Абулдинов Антон Сергеевич, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Протокол № 8 от «09» января 2023 г.

Заведующий кафедрой патологической
физиологии
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
д-р мед. наук, профессор



Цыбиков
Намжил Намзатович

Подпись д-ра мед. наук, профессора Цыбикова
Н.Н. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Мироманова



Наталья Анатольевна

Адрес учреждения: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

факс (3022) 323058, тел. (3022) 35-43-24

E-mail: pochta@chitgma.ru