

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой акушерства и гинекологии, д.м.н., профессора Аксененко Виктора Алексеевича на диссертацию Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблемы патогенеза, диагностики и лечения преэклампсии остаются актуальными до настоящего времени, поскольку указанная патология остается одной из нерешенных акушерских проблем в связи с широким распространением, недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий, а также большими экономическими затратами на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток с этой патологией.

Как известно, в настоящее время существуют четкие рекомендации по тактике ведения и лечения беременных с преэклампсией. Однако, несмотря на строгое выполнение существующих стандартов и протоколов, в ряде случаев мы наблюдаем прогрессирование симптомов преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, что диктует необходимость досрочного завершения беременности и указывает на необходимость совершенствования принципов патогенетической терапии данной патологии гестации.

По мнению ряда исследователей, в основе иницирующих механизмов развития гипертензии, нарушений реологии и гемостатического потенциала крови при преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция.

Актуальность и оригинальность рецензируемого диссертационного исследования заключается в том, что автор впервые поставил задачу изучения выраженности эндотелиальной дисфункции при преэклампсии различной степени тяжести и ее влияния на тонус сосудов, состояние

гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», состояние системы гемостаза, а также эффективности применения эндотелиопротекторов в лечении беременных с преэклампсией.

**Научная новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые комплексно изучено функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной преэклампсией по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции. Впервые показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает у беременных с тяжелой преэклампсией, следовательно уровень маркеров дисфункции эндотелия в крови может быть использован как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

Автором впервые проведена сравнительная оценка степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии при умеренной и тяжелой преэклампсии, показана диагностическая ценность проведения манжеточной пробы для выявления перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

В работе впервые выявлена патогенетическая взаимосвязь между выраженностью дисфункции эндотелия и степенью нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе, выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести.

Диссертантом впервые установлено, что при использовании в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола – препарата, восстанавливающего эндотелиальную функцию за счет освобождения оксида азота эндотелиоцитами – отмечено уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, улучшение кровотока

в маточно-плацентарном комплексе, повышение эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Уточнение существующих представлений о роли дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии, прогрессировании эндотелиальной дисфункции по мере нарастания тяжести преэклампсии позволило рекомендовать для внедрения в практическую медицину ряд дополнительных информативных критериев тяжести течения преэклампсии и оценки эффективности ее комплексной терапии - определение уровня в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также неинвазивный метод исследования - ультразвуковую манжеточную пробу на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

Доказано, что использование в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола способствует повышению эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6%, снижением частоты манифестации преэклампсии на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4%, в том числе церебральной ишемии у новорожденных на 13,2%.

### **Оценка содержания диссертации**

Текст диссертации Сергеевой Ольги Николаевны изложен на 128 страницах машинописного текста, представлен в традиционной форме, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы представлен 128

отечественными и 76 зарубежными источниками. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

Введение написано четко, лаконично, отражает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость, а также публикации, апробацию работы на международных и всероссийских конференциях.

Цель исследования: повысить эффективность лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Введение акцентирует внимание на степени разработанности проблемы и тех вопросах патогенеза преэклампсии, которые требуют дальнейшей детализации, в частности анализа выраженности эндотелиальной дисфункции при преэклампсии различной степени тяжести и ее влияния на тонус сосудов, состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», состояние системы гемостаза.

В обзоре литературы представлены современные сведения о патогенезе гипертензивного синдрома, механизмах нарушения регионарного кровотока при беременности, осложненной развитием преэклампсии представлен ряд направлений, отражающих общие закономерности нарушений нервной, гормональной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса у беременных с преэклампсией, значении эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного гемостаза в патогенезе расстройств гемодинамики при преэклампсии.

Обзор литературы отражает глубокое знание диссертантом современных проблем патогенеза гипертензивных расстройств при беременности. Сделан акцент на нерешенных проблемах преэклампсии.

Во второй главе «Дизайн диссертационного исследования. Характеристика обследованного контингента беременных и использованных методов исследований» автором дана клиническая характеристика обследуемых беременных, представлены критерии включения и исключения

пациентов из групп наблюдения в соответствии с целью и задачами диссертационного исследования. В работе проведено комплексное обследование 120 женщин со сроками беременности 32-36 недель и проявлениями умеренной и тяжелой преэклампсии, находившихся на лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» с 2014 по 2017 гг.

Основная подгруппа и подгруппа сравнения были рандомизированы по среднему возрасту беременных, сроку беременности, характеру сопутствующей патологии, особенностям течения беременности, что дало возможность проведения проспективного исследования.

В указанной главе приводится подробное описание использованных в работе современных методов обследования пациентов с преэклампсией и методов статистического анализа.

В третьей главе «Результаты определения маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и ультразвуковой оценки сосудодвигательной функции эндотелия у беременных с преэклампсией. Характер изменения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» и коагуляционного потенциала крови у обследованных пациенток» проведено изучение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести, показано нарастание проявлений эндотелиальной дисфункции при тяжелой преэклампсии по сравнению с аналогичными показателями при умеренной преэклампсии.

В указанном разделе работы установлена тесная взаимосвязь состояния регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод», гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, что свидетельствует о важной роли развивающейся при преэклампсии дисфункции эндотелия в развитии вазоконстрикции и нарушениях коагуляционного потенциала крови.

Четвертая глава посвящена оценке влияния комплексного лечения с использованием небиволола на уровень в крови маркеров функционального

состояния эндотелия и его сосудодвигательную функцию у беременных основной подгруппы. Автором работы показано, что использование небиволола в составе комплексной терапии у пациенток основной подгруппы способствовало уменьшению выраженности гиперкоагуляционных сдвигов и улучшению состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока по сравнению с аналогичными показателями беременных подгруппы сравнения.

Глава хорошо иллюстрирована, содержит информативные таблицы и рисунки. В целом замечаний по содержанию 3 и 4 глав не имеется.

Заключение представляет собой анализ и обсуждение полученных результатов в соответствии с данными современной литературы. Обсуждаются возможности совершенствования традиционных методов диагностики степени тяжести преэклампсии на основе мониторинга уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и показателя эндотелиозависимой вазодилатации.

Диссертационное исследование содержит 6 выводов, соответствующих поставленным в работе цели и задачам и отражающих полученные результаты. Все выводы логично обоснованы, и достаточно четко отражают результаты проведенной автором работы.

Практические рекомендации находят реализацию в практической работе акушерских стационаров, о чем есть соответствующие акты внедрения.

Материалы диссертационного исследования широко представлены в печати в виде 17 печатных работ, в том числе 4 из них опубликованы в центральных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, две в монографиях: «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза» (Саратов, 2016); монографии «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (Саратов, 2017).

Материалы работы представлены на Международной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2014); III Всероссийской

научно-практическая конференции «Интегративные исследования в медицине» (Саратов, 2014); XV Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); VIII Региональном научном форуме (Сочи, 2015); Российской научно-практической конференции с международным участием «Реализация программы «качество жизни (здоровье)» в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Саратов, 2015).

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли вопросы:

1. Как Вы объясняете снижение неонатальной заболеваемости в основной подгруппе?
2. Имеется ли преимущество применения небиволола у пациенток с умеренной преэклампсией по сравнению с метилдопа, который рекомендован как первая линия терапии в протоколе лечения преэклампсии МЗ РФ?

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенным в диссертации.

#### **Заключение о соответствии диссертации требованиям**

##### **Положения о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Глухой Татьяны Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим новое решение актуальной задачи современного акушерства – повышения эффективности лечения преэклампсии на основе выявленных

патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сергеева Ольга Николаевна, заслуживает искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

#### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой акушерства  
и гинекологии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Ставропольского  
государственного медицинского университета»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

В. А. Аксененко

Почтовый адрес:  
355017 г. Ставрополь, ул. Мира, 310  
Юридический адрес:  
355017 г. Ставрополь, ул. Мира, 310  
Телефон: +79624026899  
E- mail: [www.stgmu.ru](http://www.stgmu.ru), [aksenenko\\_@mail.ru](mailto:aksenenko_@mail.ru)  
Подпись д.м.н., профессора В.А. Аксененко





## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по защите диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции»,

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

№	Фамилия, и/или имя, отчество	Год рождения	Место основной работы (с указанием города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Шифр специальности	Основные работы
1	2	3	4	5	6	7
1	Аксененко Виктор Алексеевич		ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ	доктор медицинских наук	14.01.01 акушерство и гинекология	1. Клинико - эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии во время беременности / Андреева О.В., Дубовой А.А., Аксененко В.А. // Медицинический вестник Северного Кавказа.- 2012.-№14.С.91-92. 2. Уровень материнских-металлопротеиназ-2, 9 и тканевого
			доктор медицинских наук, профессор. заведующий кафедрой акушерства и гинекологии			

				<p>ингибитора материнской металлопротеиназы-2 при тяжелой преэклампсии// Аксененко В.А., Дубовой А.А.// Доктор.ру. – 2014.-№1(89).-С.64-68.</p> <p>3. Оценка иммуногисто- химической экспрессии материнской металлопротеиназы 9 типа и ее ингибитора 1 типа в плацентарной ткани при поздней тяжелой преэклампсии/А.П.Милованов., А.А.Дубовой, В.А.Аксененко,</p> <p>И.М. Расстригина и др.// Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2015.-№2 С.-144-147.</p> <p>4. Arterial hypertension in Pregnancy/A.Dubovoy, V.Aksenenko, N.Leshina//Journal of Perinatal Medicine.-2013.-Vol. 41,s.1.-P.561.</p> <p>5. Matrix metalloproteinases and its inhibitors: the role in the pathogenesis of preeclampsia/ V.Aksenenko A.Dubovoy, O.Androsova/Materials of The 18<sup>th</sup> World Cong-</p>
--	--	--	--	---

					<p>ress on Controversies in Obstetrics, Gynecology &amp; Infertility (COGI). - Viena; 2013.-P.-156 .</p> <p>6. Vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase: is there a correlation with clinical manifestation of severe preeclampsia? / V. Aksenenko A. Dubovoy, I. Nezhdanov, I. Vasilyev // Materials of The 20<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology &amp; Infertility (COGI). - Paris; 2014.-P. 154.</p>
--	--	--	--	--	--

Ректор ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 355017 г. Ставрополь ул. Мира 310. Тел: 8(8652)21-0183

E-mail: postmaster@sgmu.ru



Кощель В. И.

