

Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук Наумова Алексея Борисовича на диссертационную работу Алексея Игоревича Лопатина на тему «Физиологическая модуляция механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – Физиология человека и животных; 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Актуальность темы исследования

В последние годы около 6% беременностей, зарегистрированных в Санкт-Петербурге, завершается рождением недоношенного ребенка. Вопросы, возникающие при выхаживании детей, родившихся на ранних сроках гестации, требуют пристального внимания специалистов разных направлений. Трансляция фундаментальных исследований в клиническое русло помогает совершенствовать подходы к интенсивной терапии и реанимации новорожденных, в том числе с экстремально низкой массой тела.

Поэтому актуальность диссертационной работы А.И. Лопатина «Физиологическая модуляция механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных», выполненной на стыке экспериментальной и клинической физиологии и анестезиологии и реаниматологии не вызывает сомнений.

Научная новизна

В клинической части исследования обнаружено, что сочетание таких факторов как низкая масса тела, гестационный возраст, процент содержания кислорода в газовой смеси выше 40% и число часов, проведенных с искусственной вентиляцией легких являются факторами, способствующими формированию и развитию ретинопатии новорожденных. Впервые показано, что применение в интенсивной терапии катехоламинов провоцирует прогрессирование ретинопатии. Экспериментальные исследования на объекте, соответствующем 24 неделе гестации плода человека, доказали, что

высокие дозы катехоламинов (10^{-4} М) обладают мощным ретинотоксическим действием. Автором обнаружен трофотропный эффект норадреналина в низкой концентрации – 10^{-12} М, основанный на активации альфа один адренорецепторов. Доказано, что в реализации ретинотоксического эффекта высоких доз биогенных аминов участвуют бета адренорецепторы. Впервые в прямых экспериментах доказан ретино- и кардиотоксический эффект ацидоза на объекте, который по сроку гестации соответствует 24 неделе плода человека. Для этого А.И. Лопатиным была разработана авторская модель ацидоза *in vitro*. Исследование физиологических свойств цитофлавина в условиях органотипической культуры ткани сетчатки и сердца показало, что в условиях нормы цитофлавина в диапазоне концентраций 0,2-20 мкл/мл не влияет на рост эксплантатов ткани сетчатки, а в диапазоне 0,2-2 мкл/мл на ткань сердца. На модели ацидоза *in vitro* обнаружены ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина (0,2 мкл/мл). Эффект зарегистрирован на 3-е сутки культивирования. Получены экспериментальные доказательства, что ткань сетчатки 12-дневного куриного эмбриона более чувствительна к ацидозу, чем ткань сердца. Цитотоксические эффекты ацидоза устраняли гидрокарбонат натрия и цитофлавин. Результаты экспериментальных исследований о положительном эффекте цитофлавина на модели ацидоза *in vitro* нашли подтверждение в клинических условиях.

Проведенное исследование позволило автору научно обосновать использование цитофлавина для коррекции метаболического ацидоза в клинических условиях у детей 1-2 дня жизни. Стабилизация основных параметров системы кислотно-основного равновесия (ВЕ, лактат) у новорожденных, получивших в комплексной терапии цитофлавин в дозе 2 мл/кг/сут, наступала на 2-3 день проводимой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

В работе получены новые приоритетные данные о физиологической роли разных типов адренорецепторов в модуляции ретиногенеза в эмбриональный период развития. Доказано, что альфа-адренорецепторы участвуют в реализации трофотропного эффекта низкой концентрации нормадrenalина. В то время как ретинотоксический эффект высоких концентраций биогенных аминов опосредован бета –адренорецепторами.

Полученные результаты позволяют лучше понимать отдаленные эффекты от применения препаратов данной группы во время лечения новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

На основе результатов клинической части исследования автором сформулированы дополнительные критерии, которые важно учитывать при проведении интенсивной терапии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела с целью исключения инвалидизации пациентов или снижения ее степени в постнатальном онтогенезе. Проведенные исследования выявили тесную связь срока гестации, уровня оксигенации (40% и выше) и количества часов пребывания на аппарате искусственной вентиляции легких со степенью выраженности ретинопатии новорожденных.

Показано, что количество гемотрансфузий и сохраняющиеся фетальные коммуникации не провоцирует прогрессирование ретинопатии.

Поскольку автором обнаружено, что все прооперированные пациенты получали инотропную терапию препаратами группы биогенных аминов (адреналин, добутамин, норадреналин), применение катехоламинов в лечении новорожденных детей является дополнительным фактором, который надо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

А.И. Лопатиным разработана оригинальная модель ацидоза *in vitro*, позволившая изучить эффекты цитофлавина в стандартных, контролируемых условиях *in vitro*. Использование этой модели позволило автору обнаружить ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина в условиях дисбаланса

кислотно-щелочного равновесия. Результаты экспериментальной части исследования нашли свое клиническое подтверждение. Клинически доказана эффективность применения цитофлавина 2мл/кг/сут в виде продленной внутривенной инфузии для коррекции метаболических нарушений у новорожденных в первые дни жизни. Отрицательных побочных эффектов, наблюдаемых при длительной терапии гидрокарбонатом натрия, у цитофлавина не обнаружено.

Можно рекомендовать использовать полученные в работе данные при чтении курсов лекций для студентов лечебного и педиатрического факультетов медицинских ВУЗов. Разработанная автором диссертации модель ацидоза *in vitro* может стать основой для изучения препаратов, способных гипотетически регулировать состояние кислотно-щелочного равновесия.

Усовершенствование стратегии выхаживания новорожденных детей, основанное на результатах фундаментальных исследований, имеет большое научно-практическое значение, поскольку этот период во многом определяет их дальнейшее развитие и качество жизни. Практические рекомендации, сформулированные автором, могут использоваться в клинической практике. Поэтому теоретическая и практическая значимость работы А.И. Лопатина не вызывает сомнений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов

Большой массив клинических и экспериментальных данных, продуманный дизайн исследования, строгое соблюдение клинических рекомендаций, тщательно выполненные эксперименты, а также грамотная статистическая обработка результатов: все это в совокупности со знанием современной научной литературы по разрабатываемой проблеме позволило автору сформулировать шесть выводов, которые легли в основу шести положений, выносимых на защиту.

В пользу обоснованности выводов и положений, сформулированных в диссертации, свидетельствует тот факт, что результаты работы А.И. Лопатина неоднократно докладывались и обсуждались на крупных симпозиумах и конгрессах, а также нашли свое отражение в пяти статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК.

Автореферат в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Общая характеристика работы

Работа А.И. Лопатина представляет собой комплексное исследование, посвященное физиологическому обоснованию и оптимизации подходов, применяемых при интенсивной терапии и реанимации новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Клиническая часть исследования выполнена на базе Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, оснащенного современным оборудованием для мониторинга и ведения пациентов высокого риска, что обеспечивает клиническую значимость и практическую направленность исследования.

Структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела *«Материалы и методы»*, описания результатов исследования и их обсуждения, разделов с заключением, выводами и практическими рекомендациями, а также списка использованных источников. Такая организация материала соответствует требованиям научной диссертационной работы и способствует логичному и последовательному изложению результатов.

Во введении автор приводит обоснование актуальности исследуемой проблемы, освещает ее новизну и практическую значимость. Сформулированная в работе цель и ряд конкретных задач направлены на расширение понимания физиологических механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных, а также разработку

протокола стабилизации картины метаболического ацидоза при введении в терапию цитофлавина. Необходимо отметить, что экспериментальная и клиническая часть исследования представлены в равных долях во всех разделах рукописи.

Обзор литературы выполнен достаточно полно, охватывает современные данные отечественных и зарубежных исследований. В тексте подробно рассмотрены особенности, присущие организму недоношенного ребенка. Описан механизм действия инотропных и вазопрессорных препаратов, используемых в отделении реанимации новорожденных. Также содержится ясное и структурированное объяснение влияния метаболического ацидоза на организм новорожденного, включая причины его развития и методы коррекции.

Методологическая часть содержит подробное описание клинических критериев отбора пациентов, лечения новорожденных по основным заболеваниям, клинико-лабораторных и инструментальных методов. Все манипуляции с пациентами осуществлялись согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю "Анестезиология и реаниматология" (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 919н) и "Неонатология" (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н), а также согласно клиническим рекомендациям здравоохранения Российской Федерации по анестезиологии-реаниматологии и неонатологии. Экспериментальная часть исследования выполнена с использованием метода органотипического культивирования. Для проведения исследования цитопротекторных свойств цитофлавина и гидрокарбоната натрия автором была разработана модель метаболического ацидоза *in vitro*. Применение мультидисциплинарного подхода, включающего физиологические, биохимические и инструментальные методы, повышает надёжность и валидность полученных данных.

В главе «Результаты» в первой части клинического исследования автор детально и последовательно проводит анализ ведущих факторов риска развития ретинопатии недоношенных у детей с разным гестационным возрастом, а затем в группе детей максимального риска. Далее А.И. Лопатин продолжает исследование механизмов действия катехоламинов и способов коррекции метаболического ацидоза в экспериментальных условиях. Экспериментальные данные подтверждаются результатами второй части клинического исследования посвященной изучению эффективности цитофлавина для коррекции метаболического ацидоза в клинических условиях. В завершение главы приведено описание клинического случая. Объем полученных данных достаточен для анализа, что подтверждается применением современных статистических методов.

Раздел «Обсуждение» свидетельствует о хорошем знании автором современного состояния изучаемой научной проблемы. В этой главе автор анализирует результаты собственных исследований, сопоставляя их с данными литературы.

Глава «Заключение» обобщает полученные в ходе диссертационного исследования результаты. Выводы диссертации основаны на анализе полученных данных и соответствуют поставленным цели, задачам и положениям, выносимым на защиту.

Практические рекомендации сформулированы автором на основе полученных в работе результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация А.И. Лопатина изложена на 124 машинописных страницах, состоит из списка сокращений, введения и четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), заключения, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 24 рисунками и 14

таблицами. Список цитируемой литературы содержит 99 работ отечественных авторов и 68 зарубежных.

Личный вклад автора в исследование

Все клинические манипуляции, экспериментальные процедуры, обработка, анализ полученных результатов, подготовка материалов для публикации выполнены автором лично.

Замечания

В работе встречаются отдельные неудачные выражения и опечатки.

Вопросы:

1. Как на практике происходит выбор в пользу назначения адреналина, норадреналина, или же комбинации этих препаратов.
2. К каким осложнениям в организме новорожденного приводит длительно некорректируемый метаболический ацидоз.
3. В каких работах указано влияние метаболического ацидоза на прогрессирование ретинопатии.

Замечание не затрагивает суть диссертационного исследования. Вопросы носят дискуссионный характер.

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных (пункты 1, 2, 3, 5, 6) и 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология» (пункты 8, 13).

Заключение

Отмечая актуальность исследования его новизну, теоретическую и практическую значимость, а также высокий методический уровень выполнения работы можно сделать заключение: диссертационная работа Алексея Игоревича Лопатина «Физиологическая модуляция механизмов

цитопroteкции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных и 3.1.12. – анестезиология и реаниматология является самостоятельным и законченным исследовательским трудом, который содержит решение важной научно-практической задачи и выполнен на стыке двух специальностей – физиология человека и животных и анестезиологии и реаниматологии.

По своему содержанию, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, (с изменениями 21.04.2016 № 335, ред. от 01.10.2018 с изменениями от 20 марта 2021 года, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор диссертационного исследования – Алексей Игоревич Лопатин заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных и 3.1.12. – анестезиология и реаниматология.

Кандидат медицинских наук,
Заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации № 3.
Санкт-Петербургского учреждения здравоохранения
«Городская Мариинская больница»

Алексей Борисович Наумов

Санкт-Петербургское учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр. д.56
Телефон: 8 (812) 2222003;
e-mail: b16mariin.ru;
«19» мая 2025 г.

Юрнисс Наумов
Зам. м. врача
по наукам



А. В. Виссо
А. В. Виссо