



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И. Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
проспект Академика Вернадского, 4
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7(3652) 54-50-36
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://cfuv.ru>

№ **13 ДЕК 2024**

от **10/3-10/2024**

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего
образования "Крымский
Федеральный университет имени
В.И. Вернадского»

Н.В. Любомирский

«12» декабря 2024 г.

Отзыв ведущей организации

ФГАОУ «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
о научно-практической значимости диссертационной работы
Синюковой Татьяны Александровны «Влияние инфекционного поражения
фетоплацентарного комплекса на состояние здоровья новорожденных и
детей раннего возраста», представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. Одной из приоритетных задач современного акушерства является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода. Не вызывает сомнения тот факт, что основной причиной неблагоприятных исходов беременности, антенатальной и перинатальной, а также постнатальной заболеваемости и смертности является плацентарная недостаточность, при развитии которой не

обеспечиваются условия для нормального течения гестационного процесса. Одной из ведущих причин формирования плацентарной недостаточности у беременных высокого риска является инфекция матери (Зефирова Т. В., 2018; Пестрикова Т. Ю., 2020), а основными патогенетическими факторами – развитие системного воспалительного ответа с иммунологической и эндотелиальной дисфункцией, патологией ангиогенеза.

Несмотря на улучшение медико-демографических показателей, в Российской Федерации по-прежнему остаются высокими перинатальная смертность и заболеваемость детей, обусловленные плацентарной недостаточностью. При этом в структуре заболеваемости новорожденных остается высоким удельный вес врожденной инфекционной патологии детей, нарушения церебрального статуса. Внутриутробные инфекции в последние годы являются предметом озабоченности акушеров-гинекологов и неонатологов в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Одной из особенностей механизмов инфицирования является путь проникновения инфекционного антигена к плоду и реагирование фетоплацентарного комплекса на него. Так в период новорожденности значительная часть внутриутробных инфекций не имеет специфической клинической картины, и клиническая диагностика у новорожденных часто основывается лишь на данных анамнеза матери и наличии у неё клинических проявлений инфекции во время беременности. Проблема осложняется тем, что в настоящее время внутриутробное инфицирование плода рассматривается без особенностей характера реагирования иммунной системы матери, гормонального статуса, путей внутриутробного инфицирования, кроме того недостаточно изучена роль микст-инфекции в возникновении, течении и персистировании инфекции.

В настоящее время у ученых нет единого мнения в тяжести клинического течения внутриутробных инфекций и возникновении

отдаленных последствий у детей раннего возраста. В аспекте изложенного выше, представленное Т. А. Синюковой исследование, несомненно, является актуальным и направлено на решение данных проблем.

Связь с планом научных исследований. Диссертационная работа Синюковой Т. А. «Влияние инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса на состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной работы Медицинского института Сургутского государственного университета в рамках научной темы «Влияние внутриутробных инфекций, генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии». Содержание работы соответствует специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленные в работе Т. А. Синюковой результаты исследования отличаются научной новизной, поскольку раскрывают ранее не изученные механизмы внутриутробного инфицирования при восходящем, гематогенном и смешанном путях, и демонстрируют их связь с развитием патологических состояний у новорожденных и частотой заболеваемости детей раннего возраста. Автором убедительно доказано, что при гематогенном и смешанном инфицировании в I триместре беременности у женщин происходят нарушения закономерностей в Т-клеточном звене иммунитета, что свидетельствует об инфицировании фетоплацентарного комплекса на ранних сроках гестации. Кроме того, продемонстрирована роль снижения уровня противовоспалительного IL-10 при восходящем и гематогенном инфицировании в патогенезе плацентарной недостаточности.

Автор в своей работе показал взаимосвязь между наличием аэробного неспецифического вагинита у беременных женщин в первом триместре

беременности и развитием восходящего инфицирования. Также, наличие реактивных изменений клеток цервикального канала в начале беременности способствует развитию инфекционно-воспалительного процесса в плацентарной ткани.

В своих исследованиях Т. А. Синюкова установила, что увеличение уровня кортизола в первом триместре беременности играет важную роль в нарушении формирования фетоплацентарного комплекса при всех путях инфицирования. А также обратную отрицательную взаимосвязь между концентрацией кортизола и уровнем IL-10 при восходящем и гематогенном путях инфицирования. Все это раскрывает тонкие механизмы внутриутробного инфицирования и формирования плацентарной недостаточности при восходящем, гематогенном и смешанном путях.

Автор наглядно показал взаимосвязь между наличием инфекционно-воспалительных изменений в плаценте с ростом частоты патологических состояний у новорожденного. Вне зависимости от пути инфицирования последа, наличие инфекционно-воспалительного процесса способствует росту частоты перинатальных поражений центральной нервной системы, и их последствий, а также заболеваемости детей раннего возраста.

Выводы, сформулированные в диссертационном исследовании, являются новыми и расширяют существенное представление в патофизиологических механизмах внутриутробного инфицирования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным числом наблюдений с использованием современных методов исследования. Исследование адекватно спланировано и соответствует поставленным задачам. Объем проведенных исследований свидетельствует об объективности и достоверности полученных результатов. Проведенный анализ исследуемых параметров произведен

корректно, с применением правильно выбранных методов статистического анализа и использованием лицензированной программы «STATISTICA», что позволило обосновать полученные результаты и сделать выводы. Апробация результатов исследования в форме доклада на научных конференциях и публикаций определяет степень достоверности полученных результатов.

Научная и практическая значимость, полученных автором диссертации результатов. Представленная работа посвящена актуальной проблеме фундаментальной и прикладной медицинской науки – расширению знаний о механизмах внутриутробного инфицирования, плацентарной недостаточности, состоянию здоровья новорожденных и детей раннего возраста на этапе формирования плаценты с развитием комплекса патогенетических нарушений при разных путях инфицирования. Результаты исследования показывают целесообразность превентивной прегравидарной подготовки у женщин, планирующих беременность. У беременных женщин высокого инфекционного риска целесообразно проведение оценки Т-клеточного иммунитета, а также патоморфологическое исследование последа и использование полученных данных педиатрической службой, что в дальнейшем позволит более эффективно проводить мониторинг течения инфекционного процесса у беременных женщин в последующей гестации, а также осуществлять предиктивный подход в здоровьесбережении рожденных детей раннего возраста.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы акушерской и педиатрической службой с целью оценки предиктивного течения беременности высокого инфекционного риска, состояния здоровья новорожденного и детей раннего возраста. Полученные результаты научного исследования представляют интерес для оценки эффективности прегравидарного подхода в акушерстве и гинекологии.

Кроме того, отдельные полученные результаты вносят весомый вклад в теорию патогенеза внутриутробного инфицирования и могут быть использованы в учебном процессе при преподавании цикла акушерства, неонатологии, педиатрии у студентов Медицинского института Сургутского государственного университета, а также в циклах тематического и сертификационного курсов последипломного образования.

Оценка структуры, языка и стиля диссертации. Диссертационная работа имеет классическую структуру включает введение, обзор литературных данных, описание материалов методов, а также результатов исследований, заключение, выводы перечень используемой литературы.

Материал диссертационной работы изложен хорошим литературным языком на 241 странице компьютерного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 22 рисунками. Библиографический список включает 83 отечественных и 162 зарубежных источников. Поставленные и решенные в работе задачи раскрывают цель, выводы соответствуют поставленным задачам.

В главе I: «Обзор литературы» – последовательно изучены иммунный ответ при физиологически протекающей беременности, этиологии внутриутробных инфекции, представления об основных этапах патогенеза при восходящем, гематогенном смешанном путях внутриутробного инфицирования. Указаны противоречивые взгляды и результаты исследований, проводимых учеными.

В главе II: «Материалы и методы» – группы исследования сформированы на основе отсутствия или наличия признаков внутриутробного инфицирования разным путем, по данным клинического течения беременности и морфологического исследования плаценты. Подход к формированию групп исследования грамотный и позволяет оценить результаты. Методы исследования современные, отвечают поставленным задачам, включают в себя изучение иммунограммы беременных (CD3+/CD4+,

CD3+/CD8+, CD4+/CD8+, интерлейкины 6 и 10), гормональной функции плаценты, возбудителей урогенитальных инфекций. Для ультраструктурной оценки состояния плаценты использован патоморфологический метод.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием непараметрических методов количественного и качественного анализа и оценкой канонической корреляции.

В главе III: «Результаты собственных исследований» – концептуально изложены результаты в соответствии с целью и с задачами исследования.

В работе доказано, что у беременных женщин в начале гестационного периода при гематогенном и смешанном путях инфицирования произошла активация иммунного ответа, которая заключалась в статистически значимом увеличении абсолютного количества лимфоцитов за счёт увеличения популяционного (CD3+) и субпопуляционного состава (CD4+ и CD8+) Т-лимфоцитов при гематогенном инфицировании. При смешанном инфицировании - статистически значимые изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов (снижении CD3+ и увеличении CD8+) со статистически значимо сниженным иммунорегуляторным индексом.

Взаимное влияние кортизола и противовоспалительного IL-10 при восходящем и гематогенном инфицировании в работе подтверждено при расчете канонической корреляции ($p < 0,001$).

Повышение частоты встречаемости промежуточных ворсин (ОШ = 2,25; ОШ = 2,34 и ОШ = 2,34) в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием по мнению исследователя свидетельствовало о гистологическом замедлении созревания плаценты. В то же время хроническая компенсированная недостаточность чаще была диагностирована при восходящем инфицировании (ОШ=1,94), а в стадии субкомпенсации при смешанном инфицировании (ОШ=4,05).

Дисфункция показателей иммунной системы, гормонов фетоплацентарного комплекса явились по мнению автора, определяющими

факторами раннего формированию плацентарной недостаточности, что способствовало развитию патологических состояний у новорожденных детей раннего возраста

Оценка результатов диссертационного исследования отражена в таблицах, рисунках с обозначением статистической значимости и текстовым изложением. Каждая глава исследования содержат логические выводы, полученные по результатам собственных исследований в данном разделе.

В главе IV: «Заключение и обсуждение результатов» – отражено понимание стереотипных патогенетических механизмов формирования плацентарной недостаточности при разных путях внутриутробного инфицирования и развитие патологических состояний у новорождённых и детей раннего возраста.

Выводы работы соответствуют цели и поставленным задачам исследования.

В работе разработаны практические рекомендации по прегравидарной подготовке, оценке иммунного статуса беременных женщин высокой группы инфекционного риска, а также необходимости микроскопического исследования последа с внесением прокола в выписку новорожденного. Работа характеризуется достаточным объемом исследований, соответствием использованных методов, поставленным задачам и адекватными методами статистической обработки полученных данных, что свидетельствует о статистической значимости полученных результатов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Несмотря на положительный отзыв по проведенной научной работе у ведущей организации - ФГАОУ «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» в процессе обсуждения работы возникли следующие вопросы:

1. Автор установила, что при гематогенном, смешанном и восходящем путях инфицирования плаценты реакция компонентов иммунной системы имеет разный, в том числе разнонаправленный характер.

Как это можно объяснить? Почему может быть такая разница, которая в основном зависит только от пути инфицирования?

2. Диссертант сообщает, что при гематогенном инфицировании наблюдали статистически значимую ($p < 0,05$) низкую массу тела новорожденного. С чем это было связано - с диагнозом преждевременные роды или с задержкой роста плода? Какие еще факторы, влияющие на снижение массы тела новорожденного анализировались?

3. По каким признакам (клиническим и морфологическим) в проведенной работе определялась компенсированная и декомпенсированная плацентарная недостаточность? Как различались последствия формирования декомпенсированной плацентарной недостаточности на исходы родов и на развитие патологических состояний новорожденных?

Заключение. Таким образом, диссертация Синюковой Татьяны Александровны на тему «Влияние инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса на состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение современной научной задачи в области патофизиологии: выявление взаимосвязи между инфекционным поражением фетоплацентарного комплекса различными путями и состоянием здоровья новорожденных и детей раннего возраста. Диссертационная работа Синюковой Т.А. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями от 21.04.2016 г. № 335; 2.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 28.08.2017 г. № 1024; 1.10.2018 г. № 1168; 26.05.2020г. №751), а ее автор, Синюкова Татьяна

Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 14 от 11 декабря 2024 г.

Заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин Анатолий Владимирович

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»,
295007, Республика Крым, г. Симферополь,
проспект Академика Вернадского, 4
телефон: (3652) 554-911
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
WWW: <https://cfuv.ru/>