

## УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель директора  
по научной работе ФГБУ  
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова

Минздрава России  
д.м.н., профессор



Д.Н. Дегтярев

«12» октября 2023 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного Covid-19 различной степени тяжести», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия

### Актуальность темы исследования

Актуальность исследований, посвященных новой коронавирусной инфекции обусловлена ее влиянием на уязвимые группы населения, к которым общепринято относить беременных женщин.

Проведено большое количество исследований, в контексте которых рассматривались различные аспекты влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции. Известно, что регуляция системы «мать-плод» поддерживается иммунологической толерантностью, при которой не возникает конфликта между иммунными системами матери и плода. Важность проведенной диссертационной работы Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы

неоспорима, так как основана на изучении комплексного воздействия новой коронавирусной инфекции на организм матери и плода. Учитывая активацию прокоагулянтных факторов во время беременности, присоединение COVID-19 может стать дополнительным фактором риска возникновения тромботических осложнений. Однако, до настоящего времени не изучены изменения в системе гемостаза у беременной и плода с коронавирусной инфекцией, а также ее влияния на иммунологический профиль у новорождённых.

Вышеизложенное обосновывает целесообразность дальнейшего изучения особенностей изменения системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный, после перенесенного Covid-19.

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

Диссертационная работа Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы на тему «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного Covid-19 различной степени тяжести» соответствует паспорту научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.21. Педиатрия. Научные положения и результаты диссертации соответствуют области исследования данных специальностей.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Диссертационная работа Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы, несомненно, обладает научной новизной, так как впервые было проведено исследование, которое вносит значительный вклад в понимание особенностей системы гемостаза и клеточного иммунитета в системе мать-плод-новорожденный у женщин, перенесших COVID-19. Одним из основных результатов работы является доказательство того, что COVID-19 у беременных женщин может вызывать тромботическую форму диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Было выявлено, что при данном заболевании наблюдается тромбовоспаление с высокими

концентрациями маркеров нейтрофильных ловушек - МПО, vWF, Д-димер, фибриноген. Кроме того, были обнаружены нарушения в оси ADAMTS-13/vWF, гиперагрегация тромбоцитов и снижение концентрации естественных антикоагулянтов, что свидетельствует о нарушении процессов регуляции свертывания крови.

Иммунологическая компрометация, наблюдаемая на фоне пандемии COVID-19, стала предметом данного исследования. Обнаружено, что данный процесс является фактором риска нарушения толерантности матери и плода, а также развития перинатальных осложнений, таких как преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия и фетальный синдром системного воспалительного ответа.

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов и хемокинов у матерей и плодов после перенесенного COVID-19. Также была изучена взаимосвязь между уровнем циркулирующих цитокинов и маркерами активации иммунокомпетентных клеток. Особое внимание было уделено анализу клеточного регуляторного звена иммунной системы на уровне Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови беременных женщин и пуповинной крови новорожденных, от матерей, переболевших COVID-19.

Автором было доказано, что у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, иммунологические показатели и цитокиновый профиль восстанавливаются к моменту родов. Однако у плодов наблюдается дисрегуляция иммунной системы, сопровождающаяся развитием воспалительного статуса и активацией иммунной системы.

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

Результаты исследования данной диссертационной работы имеют не только научную новизну, но также несут большое значение для практического здравоохранения и представляют интерес для врачей акушеров-гинекологов.



В ходе проведения исследования было обнаружено, что маркером перенесенной коронавирусной инфекции являются специфические Т-клетки в пуповинной крови, что является лабораторным подтверждением диагноза. Также выявлено, что при оценке рисков, связанных с плацентой, а также неонатальными осложнениями, рекомендуется определение маркеров воспаления как в периферической крови беременных, так и в пуповинной крови, а не только показателей системы гемостаза.

Одной из ценностей результатов исследования является то, что несмотря на нормализацию иммунологических показателей и цитокинового профиля у беременных, перенесших COVID-19, к моменту родов у плодов наблюдается дисрегуляция иммунной системы с развитием воспалительного состояния и активацией иммунной системы.

Следует отметить, что автором были изучены размеры тимуса у таких новорожденных и соответствующие риски развития тяжелого синдрома системного воспалительного ответа, включая развитие сепсиса и септического шока, особенно у недоношенных и маловесных новорожденных. Таким образом, данная группа новорожденных требует особого внимания неонатологов и своевременной профилактики полиорганной недостаточности.

Результаты, полученные в исследовании Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы, позволяют выделить группы риска развития перинатальных и неонатальных осложнений на основании изучения маркеров воспаления и дисрегуляции Т-клеточного иммунитета у матерей и плодов, независимо от тяжести заболевания COVID19.

### **Личный вклад автора**

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы непосредственно принимала активное участие на всех этапах исследования. Автором выбрано направление исследования, самостоятельно проанализирована и систематизирована отечественная и зарубежная литература. Автор самостоятельно участвовал

при постановке задач, их реализации, сборе материалов, обработке и интерпретации статистических показателей. Также был проведен самостоятельный набор материала, с применением необходимого оборудования, проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку.

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

Материалы диссертационной работы Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в практическую деятельность акушерских отделений Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы №67 имени Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы и Медицинского женского центра г. Москвы.

Полученные результаты также могут быть использованы в любых медицинских стационарах, женских консультациях, где проводят наблюдение и лечение беременных.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 9 научных работ по теме диссертационного исследования в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Опубликованные материалы полностью отражают проведенное исследование и его результаты.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме, представлена на 112 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: оглавление, введение, состоит из 4 глав: «обзор литературы», «материалы и

методы», «результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов», а также включает выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Текст диссертации иллюстрирован 7 таблицами и 27 рисунками. Список цитируемой литературы включает 161 источник, из них 12 отечественных и 149 зарубежных.

В разделе «Введение» автором показана актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, отражены научная новизна и практическая значимость. Поставленные задачи четко обозначены, соответствуют цели исследования. Положения, выносимые на защиту, следуют из результатов диссертации, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

Первая глава представлена обзором литературы. В главе проведен анализ зарубежной и отечественной литературы. Представлены сведения об изменении иммунной системы и системы гемостаза во время беременности, а также о влиянии новой коронавирусной инфекции на систему гемостаза и иммунорегуляции.

Во второй главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, характеристика пациенток, методология и методы исследования с подробным описанием лабораторных методов исследования, а также описание методов статистической обработки данных.

В третьей главе описаны результаты собственных исследований. Представлены данные лабораторных исследований беременных женщин в различных группах исследования, проведен четкий сравнительный анализ. Также в главе проведено сравнение содержания маркеров тромбовоспаления у новорожденных в группе исследования и контрольной группе.

Более того автором проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов и хемокинов в плазме матери и новорожденного, после COVID-19 во время беременности, и корреляции с маркерами активации иммунокомпетентных клеток, а также состояние T-регуляторного звена иммунной системы матери и новорождённого.



В обсуждении автор сравнивает результаты собственных исследований с результатами отечественной и зарубежной литературы, анализирует и интерпретирует полученные данные. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации соответствуют поставленной цели и положениям, выносимым на защиту.

Список литературы формален в соответствии с требованиями ГОСТ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к написанию диссертации и авторефератов, включает в себя: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждения, а также выводы и практические рекомендации.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и отражены в тексте диссертации, изложенные выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из представленного материала и не вызывают возражений.

В диссертационной работе автор демонстрирует грамотный анализ современных научных разработок и публикаций по рассматриваемой теме. Автором грамотно и подробно описаны все методы лабораторной диагностики, статистическая обработка данных выполнена на высоком уровне с использованием современных методов и программ.

### **Заключение**

Диссертационная работа соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор Гашимова Нилуфар Рамиль кызы заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21 Педиатрия.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждён на заседании института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.  
Протокол № 38 от «12» октября 2023г.

Отзыв составил:

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук (3.1.4.),  
профессор

Наталья Енкиновна Кан

Подпись д.м.н., профессора Кан Натальи Енкиновны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент



Станислав Владиславович Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, дом 4, телефон: 8 (495)-531-44-44,  
e-mail: secretariat@oparina4.ru, Web-сайт: <https://ncagp.ru>