

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

*Маринкин*

Игорь Олегович Маринкин

«18» ноября 2021 г.

18. 11. 2021 № 140-22/119  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Рудюк Людмилы Александровны на тему: «Органо- и гистометрия компонентов последа у матерей с врождёнными пороками сердца и после их хирургической коррекции», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.3.2. Патологическая анатомия

**Актуальность темы исследования.** Одной из проблем современной медицины и акушерства в настоящее время является увеличение частоты экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин, обусловливающих патологическое течение беременности перинатальные потери. Среди них ведущее значение отводится сердечно-сосудистым заболеваниям, частота которых по данным разных авторов достигает 50 %. Врождённые и приобретенные пороки сердца – это наиболее распространенные нозологические формы заболеваний сердца и сосудов у беременных женщин, с заметной тенденцией роста их частоты. В нозологической структуре врождённых пороков сердца (ВПС) известно около 100 видов, при этом в модифицированной классификации по материнским сердечно-сосудистым рискам имеет место объединение в группы как пороков с успешной хирургической коррекцией, так и без таковой, в зависимости от вероятности сердечно-сосудистых событий.

В настоящее время, несмотря на интенсивное изучение, вопросы гипоксического состояния в фето-плацентарном комплексе сохраняют свою актуальность. В частности, остаются недостаточно изученными показатели сосудисто-стромальных соотношений в ворсинчатом хорионе в условиях воздействия циркуляторной гипоксии при врождённой патологии сердечно-сосудистой системы матери, с формированием осложнений в виде плацентарной дисфункции и плацентарной недостаточности. В этой связи большое значение придается компенсаторно-приспособительным реакциям плаценты, прежде всего, васкуляризации ворсин и стромально-сосудистым соотношениям. При этом выявление «хронического фетоплацентарного дистресса», формирующегося в период беременности женщин с ВПС и при их хирургической коррекции, может помочь не только в определении групп материнского риска, но и выявления индивидуального риска заболеваний в постнатальном периоде у новорожденных.

Таким образом, предпринятое научное исследование Л.А. Рудюк несомненно является актуальным и своевременным.

**Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.** Автором получены органо-, гисто-, стерео- и морфометрические параметры сосудисто-стромального ремоделирования русла в плацентах женщин с ВПС и при их хирургической коррекции, которые могут рассматриваться в качестве важнейшего критерия моррофункционального состояния органа. Л.А. Рудюк установила зависимость развития хронической плацентарной недостаточности с низкими показателями объемов сосудистого русла в случаях отсутствия у матери (до наступления беременности) хирургической коррекции ВПС. Также автором определены различия в локализации компенсаторных сосудистых реакций в структурах ворсинчатого хориона при беременности, осложненной ВПС, и в случаях его хирургической коррекции. Так, у женщин с неоперированными ВПС в плацентах при органометрии, микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена недостаточность ангиогенных механизмов ремоделирования, что сопровождалось нарушением формирования ворсинчатого хориона (патологическая незрелость). При этом в последах из

группы женщин, имевших хирургическую коррекцию порока сердца, напротив, регистрировалась адаптивная активация неоангиогенеза. Сравнение результатов иммуногистохимических исследований свидетельствуют в пользу адаптационной перестройки экстрацеллюлярного матрикса в плацентах женщин с неоперированным ВПС, проявляющейся расширением зон экспрессии коллагена III типа, выраженной экспрессией а-SMA и коллагена IV типа, а в случаях наличия хирургической коррекции порока, напротив – были отмечены менее выраженные склеротические изменения стромы органа. Впервые в работе расчетным путём изучено состояние гемодинамики беременных женщин и выявлены корреляционные связи между данными гемодинамики женщин (sistолический и минутный объём крови) и параметрами морфометрических показателей (толщиной синцитиокапиллярных мембран). Выявленные корреляционные сдвиги, как на уровне органометрических данных, так и микроскопического исследования, в сопоставлении с клиническими гемодинамическими параметрами нередко сопровождались осложнениями течения беременности и родов, которые в большей степени были выражены у женщин с неоперированными ВПС, чем у матерей с их хирургической коррекцией.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждается применением современных методов исследования, в полной мере соответствующих поставленным задачам, достаточным объёмом исследуемого материала (54 плаценты). Автором грамотно сформулирован обоснованный дизайн исследования с чёткими критериями включения и исключения материала в исследование, проведена адекватная и разносторонняя статистическая обработка.

**Обоснованность научных положений и выводов.** Объективность полученных результатов исследования обоснована обширной выборкой исследуемого материала – в исследование включено 54 плаценты. Материал основной группы – 39 плацент, разделенных на 2-е группы: I группа – 20 плацент женщин, с беременностью, осложнённой неоперированным ВПС; II группа – 19 плацент женщин, у которых имела место хирургическая коррекция ВПС. В состав

группы сравнения входили 15 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов, наступивших в срок. Из осложнений течения беременности регистрировали: анемию, угрозу прерывания, маловодие, преэкламсию, угрозу преждевременных родов, хроническую плацентарную недостаточность; из патологии течения родов - раннее излитие околоплодных вод, длительный безводный период, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, слабость родовой деятельности. Из ранних осложнений послеродового периода выявляли гипотоническое маточное кровотечение.

В качестве морфологических методов изучения плаценты как важнейшего звена моррофункциональной системы «мать-плацента-плод», использовались органометрические, обзорные гистологические, стереометрические, морфометрические, иммуногистохимические исследования (с использованием моноклональных антител VGEF-A, CD-34,  $\alpha$ -SMA, коллаген III и IV типов). Полученные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке: при нормальном распределении признаков достоверность различий полученных данных оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения признаков автор использовал непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Кроме того, вычисляли коэффициент корреляции Спирмена.

**Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.** Результаты диссертационной работы могут найти применение в научных исследованиях, посвящённых изучению гипоксических состояний в фетоплацентарном комплексе. Данные об адаптивной перестройке сосудистого русла и стромы ворсин хориона целесообразно использовать в преподавании патологической анатомии, акушерстве и гинекологии в высших учебных заведениях медицинского профиля.

Проведенный анализ патоморфологических изменений в плаценте на разных уровнях ее структурной организации и их сопоставление с гемодинамическими показателями при разных сроках гестации позволил выделить типовые морфологические признаки состояния сосудистого русла и

экстракеллюлярного матрикса у женщин с ВПС.

Полученные результаты позволят расширить современные представления о развивающихся адаптационных механизмах в плаценте в условиях гипоксии, обусловленной ВПС у матери.

Результаты диссертационного исследования позволяют разработать критерии оценки развития фетоплацентарной недостаточности в плацентах беременных, оптимизировать тактику ведения беременных и родов как с ВПС, так и при его хирургической коррекции.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Применение в практической работе врачами-патологоанатомами разработанных органометрических, морфологических и иммуногистохимических критериев повреждения и адаптации ворсинчатого хориона помогут улучшить качество патологоанатомической диагностики гипоксических состояний в фетоплацентарном комплексе. У женщин с неоперированными ВПС выявленные особенности сосудистых реакций ворсинчатого хориона могут рассматриваться в качестве факторов риска развития патологии беременности, что, в свою очередь, может послужить важным критерием для акушеров-гинекологов в проведении предгравидарной подготовки, ведения беременности, диагностики и коррекции возникающих осложнений.

Результаты исследования были внедрены в практическую работу патологоанатомических отделений: ГБУЗ «Клиническая областная больница Калининградской области», МБУЗ «Патолого-анатомическое бюро» г. Таганрога, ГУЗ «Липецкая городская больница скорой медицинской помощи №1». Полученные материалы исследования используются при чтении лекций: на кафедре фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», кафедре патологической анатомии и судебной медицины ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» и на кафедре хирургии с курсом патологической анатомии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» г. Минск.

**Публикации.** По теме диссертации автором опубликовано 8 работ, в том

числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

**Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

В диссертационной работе имеются опечатки (например, с. 52, 76, 89, и другие), стилистические нарушения. Однако указанные замечания являются техническими и не умаляют проведенного автором научного исследования.

При изучении диссертационной работы к автору возникли следующие вопросы в порядке дискуссии при защите работы:

1. Учитывая наличие гинекологических заболеваний у женщин с неоперированным врождёнными пороками сердца к моменту наступления беременности, хотелось бы уточнить, какие это были нозологии, и как, по мнению автора, они могли повлиять на состояние сосудистого русла плаценты?

2. Автор отметил, что воспалительных изменений в плодных оболочках обнаружено не было. Однако не указано были ли воспалительные изменения в плаценте и пуповине, и, если были, какую они могли сыграть роль в развитии патологии плаценты при наличии ВПС у беременной женщины?

3. Автор обнаружил, что в терминальных ворсинах в плацентах женщин с ВПС увеличивается толщина синцитиокапиллярных мембран. За счет каких структур и механизмов происходит это утолщение?

**Заключение.** Диссертация Рудюк Людмилы Александровны «Органо- и гистометрия компонентов последа у матерей с врождёнными пороками сердца и после их хирургической коррекции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной

работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – установлены механизмы повреждения и адаптивного сосудистого ремоделирования фетоплацентарной системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной врождёнными пороками сердца и при их хирургической коррекции. Результаты диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для патологической анатомии, гистологии, педиатрии, гинекологии, кардиологии и акушерства.

Диссертационная работа Рудюк Л.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 11 ноября 2021 г., протокол № 348.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой  
патологической анатомии  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Александр Петрович Надеев

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091  
тел+7(383)2223204  
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д-ра мед. наук, профессора Надеева А.П.. заверято,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор



М.Ф. Осиенко