

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,  
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17 ноября 2023 г. №22

О присуждении Косолаповой Юлии Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 12 сентября 2023 года (протокол заседания №17), диссертационным советом 21.1.025.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997. г. Москва, ул. Саморы Машела д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017, № 508/нк, (приказ от 24 сентября 2021 года № 974/нк, от 07 декабря 2022 года №1700 об изменении состава).

Соискатель Косолапова Юлия Александровна, 25.05.1994 года рождения, в 2017 году окончила Саратовский Государственный Медицинский Университет имени В.И. Разумовского по специальности «Педиатрия». С 2017 по 2019 годы проходила обучение в клинической ординатуре по

специальности «Неонатология» на кафедре неонатологии и педиатрии на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава РФ. С 2019 года по настоящее время работает врачом неонатологом, младшим научным сотрудником отделения новорожденных №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Зубков Виктор Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кречетова Любовь Валентиновна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Дегтярева Марина Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайцева Ольга Витальевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационная работа Косолаповой Ю.А. является завершённым научно-квалификационным трудом, основанном на собственном, уникальном материале. В работе решена актуальная задача по оценке состояния здоровья детей в неонатальном периоде, родившихся у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) на разных сроках беременности, включая данные о влиянии на гестационный возраст при рождении, частоту развития инфекционных заболеваний у детей и состояние иммунной системы.

Достоверность и обоснованность выводов не вызывают сомнений, исходя из репрезентативности выборки и примененных современных методов статистической обработки. Практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы, результаты работы имеют несомненный практический и научный потенциал. Оппонентом Зайцевой О.В. был задан уточняющий вопрос: Учитывая выявленные изменения в содержании НК-клеток у детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, как Вы считаете, есть ли необходимость в исследовании иммунного статуса у данной группы детей рутинно, в рамках диспансерного наблюдения?

Отмечено, что по актуальности темы, методическому уровню проведённых исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Косолаповой Юлии Александровны соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. N. 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. N. 748, от 29.05.2017 г. N. 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.21 г. № 426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, Дегтярева Марина Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова является ведущим специалистом в области перинатальной медицины и иммунологии, ведёт научную работу и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, профессор, Зайцева Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор — ведущий специалист в области педиатрии, ведёт научную работу в области здоровья пациентов младенческого и раннего детского возраста и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали своё письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своём положительном отзыве, составленном заведующим кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшева Заплатниковым Андреем Леонидовичем, утверждённым Мирзаевым Кариним Бадавиевичем- проректором по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указали, что диссертация Косолаповой Юлии Александровны является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по описанию клинико-иммунологических особенностей состояния здоровья детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, степени достоверности полученных результатов и объёму выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Косолапова Юлия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Выбор ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» основывается на том, что учреждение известно своими исследованиями в области иммунологии, педиатрии, а также публикациями, близкими к теме защищаемой диссертации, способно оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов и дало своё согласие.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, из них 5 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 в зарубежных журналах.

Наиболее значимые работы:

1. **Косолапова Ю.А.**, Морозов Л.А., Инвиева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 63-70. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70>
2. **Косолапова Ю.А.**, Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Миханошина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние

- здоровья новорожденных детей. *Акушерство и гинекология*. 2022; 11: 90-98.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.90-98>
3. Сугак А.Б., Гребнева О.В., Никитина И.В., Филиппова Е.А., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., **Косолапова Ю.А.**, Макиева М.И., Дегтярев Д.Н. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 9, № 2. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-7-14>
  4. Bobik, T.V.; Kostin, N.N.; Skryabin, G.A.; Tsabai, P.N.; Simonova, M.A.; Knorre, V.D.; Mokrushina, Y.A.; Smirnov, I.V.; **Kosolapova, J.A.**; Vtorushina, V.V.; et al. Epitope-Specific Response of Human Milk Immunoglobulins in COVID-19 Recovered Women. *Pathogens* 2021, 10, 705. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060705>
  5. Романов Ю.А., **Косолапова Ю.А.**, Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Романов А.Ю., Дугина Т.Н., Сухих Г.Т. Новая коронавирусная болезнь COVID-19, перенесённая во время беременности в лёгкой и среднетяжёлой форме, не влияет на содержание CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в пуповинной крови новорождённых// *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2022. №2. С. 78-83. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-2-78-83
  6. Romanov, Y. A., **Kosolapova, Y. A.**, Zubkov, V. V., Degtyarev, D. N., Romanov, A. Y., Dugina, T. N., & Sukhikh, G. T. (2022). Mild or Moderate COVID-19 during Pregnancy Does Not Affect the Content of CD34+ Hematopoietic Stem Cells in Umbilical Cord Blood of Newborns. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 173(4), 523–528. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05575-3>
  7. Инвиева Е.В., **Косолапова Ю.А.**, Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Макиева М.И., Зубков В.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности // *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №1. - С. 46-54. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-2098.

Во всех вышеуказанных статьях можно отметить высокую степень личного участия автора: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследования, формулирование целей и задач, сбор и анализ материала и литературных данных. Опубликованная в международном журнале «Pathogens» статья «Epitope-Specific Response of Human Milk Immunoglobulins in COVID-19 Recovered Women» и в журнале «Акушерство и гинекология» статья «Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей» являются наиболее значимыми работами по теме диссертации. В них отражены базовые исследования клинических и иммунологических особенностей детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, а также показана потенциальная возможность защиты новорожденных путем передачи антител трансплацентарно и с грудным молоком. Опубликованная в журнале «Инфекция и иммунитет» статья «Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности» описывает субпопуляционный состав лимфоцитов детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, и детей группы сравнения, где обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, увеличенное содержание Т-лимфоцитов, низкое — В-лимфоцитов, НК-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Отмечено, что значения содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличаются между группами, остаются в пределах референсных значений, а содержание НК-клеток в основной группе в 2 раза ниже уровня референсных значений.

На автореферат поступили положительные отзывы от:

Сенькевич Ольги Александровны— доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины Института непрерывного профессионального

образования и аккредитации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ;

Харламовой Натальи Валерьевны — доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, заведующей отделом неонатологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ;

Малютиной Людмилы Вячеславовны - кандидата медицинских наук, доцента кафедры неонатологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заместителя главного врача по педиатрической помощи ГБУЗ МО «Щелковский перинатальный центр», главного внештатного неонатолога Московской области.

Петровой Анастасии Сергеевны - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Солнцевой Анжелики Викторовны – доктора медицинских наук, профессора, директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь

Все отзывы положительные, в них отмечена высокая актуальность темы исследования, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы. Критических замечаний в отзывах, поступивших на автореферат диссертацию Косолаповой Юлии Александровны, не содержится.

Диссертационный совет отмечает, что автором детально охарактеризованы течение беременности и родов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, течение раннего неонатального периода детей, рожденных у этих женщин, в том числе частоту преждевременных родов, оценку по шкале Апгар на 1 и на 5 минуте,

антропометрические данные детей при рождении, в том числе частоту рождения маловесных и крупновесных новорожденных, потребность перевода в профильные неонатальные отделения (ОРИТН и ОПН), заболеваемость, частоту развития инфекционно-воспалительных заболеваний, врожденных пороков развития, длительность госпитализации, потребность и длительность респираторной, кардиотонической, антибактериальной терапии, трансфузии компонентов крови. При анализе заболеваемости **получены** данные о более высокой частоте развития ТТН и более длительную госпитализацию у детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в I триместре, что, вероятно, связано с гестационным возрастом новорожденных; во II и III триместрах - чаще встречалось течение ринита, в III триместре - течение отита, МПС более 5 мм, по данным ЭХО-КГ, в I, II, III триместрах - развитие геморрагического синдрома, а также дети чаще рождались крупновесными к сроку гестации, по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности. По данным нейросонографии, в группе детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, чаще выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия. Частота врожденных аномалий развития, у детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в разные сроки беременности, не имела существенных отличий в исследуемых группах. Отсутствие значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния COVID-19 на состояние здоровья новорожденных детей показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

При анализе иммунного статуса новорожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности **получены** данные о более низком содержании лейкоцитов и лимфоцитов, низком содержании В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток (CD56+) и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности, но эти показатели оставались в пределах референсных значений, тогда как содержание NK-

клеток у детей данной группы было в 2 раза ниже референсных значений. Самое низкое количество естественных киллерных клеток было выявлено в крови детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре.

Также, в ходе анализа было **доказано**, что в крови детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I, II и III триместрах беременности, специфические антитела класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 определяются в 80,3%, 75,3% и 76,4% случаев и соответственно, их наличие не зависит ни от срока беременности, на котором было перенесено заболевание, ни от степени его тяжести. Грудное молоко женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, в качестве элементов защиты содержит эпитоп-специфические антитела класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2.

На основании проведенного исследования состояния здоровья и заболеваемости новорожденных, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности, был **предложен** алгоритм проведения клинико-лабораторного и инструментального обследования детей в раннем неонатальном периоде. **Доказана** необходимость раннего начала грудного вскармливания с целью поддержания пассивного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, сформированного к моменту рождения.

Значимость исследования обусловлена тем, что впервые проведен анализ крупной выборки (500 новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности) состояния детей в неонатальном периоде и определено отсутствие значимых неблагоприятных последствий антенатального влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние здоровья новорожденных детей, что доказывает целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

В ходе диссертационной работы были **получены** данные о более низком содержании NK-клеток у детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности, однако при удовлетворительном состоянии

ребенка это не является противопоказанием для проведения профилактической вакцинации новорожденного.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что на основании выполненных соискателем исследований разработан алгоритм наблюдения детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа построена на проверяемых данных, согласуется с опубликованными в зарубежной литературе данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе и обобщении клинических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований. Исследование выполнено на репрезентативной группе пациентов (500 новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности). Используются современные методики сбора и обработки информации. Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10, сделан вывод: размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач. Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики.

**Личный вклад** соискателя состоит в непосредственном осуществлении сбора и анализа информации. Соискателем были сформулированы цель и задачи данного исследования, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие в обследовании и ведении пациентов, вошедших в диссертационное исследование.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

Соискатель Косолапова Юлия Александровна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не

