

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Надеева Александра Петровича, на диссертационную работу Петровой Ксении Константиновны «Иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) имеет значительный уровень заболеваемости и регистрируется среди женщин репродуктивного возраста от 20 до 29 лет, что определяет медицинскую и социальную значимость проблемы. Цитомегаловирус входит в TORCH-комплекс и имеет высокий уровень серопозитивности среди взрослого населения планеты. ЦМВИ характеризуется тяжелым поражением плода и новорожденного, частыми осложнениями у беременных являются развитие плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременные роды и другие. Цитомегаловирус является одним из вирусов, который имеет прямое эмбриотоксическое действие, вызывает инфицирование плаценты, что является причиной хорио-децидуальных изменений, влияющих на развитие плода.

Для успешного развития беременности необходима нормальная плацентация, чтобы создать среду, которая защищает развивающийся плод и способствует его росту. В настоящее время влияние ЦМВИ на структурно-

функциональное состояние плаценты, его способность вызывать плацентит, ведущего к развитию гипоксии и инфекционному поражению плода, не вызывают сомнений. Тем не менее, причины нарушения формирования плаценты при различном течении ЦМВИ остаются недостаточно изучены. Также недостаточно данных о влиянии активности ЦМВИ на процессы эстрогено- и прогестероногенеза в плаценте. В связи с этим, детальное изучение иммунных, гормональных, морфологических и ультразвуковых особенностей нарушения формирования плаценты в первом триместре беременности у женщин с ЦМВИ позволит уточнить патофизиологические закономерности влияния различного ее течения на процессы плацентации и последующие исходы беременности, позволит персонализировать ведение беременных женщин при ЦМВИ. Таким образом, предпринятое К.К. Петровой научное исследование несомненно является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты диссертационной работы оригинальны и позволили автору получить новые сведения. Автором доказано влияние уровня серопозитивности к вирусу ЦМВ у беременных женщин первого триместра на инфицирование хориона и развитие воспалительных реакций, реализуемых через сигнальный каскад транскрипционного фактора NF- κ B и синергичного действия TNF- α и его растворимого рецептора sTNF-R1. Петровой К.К. показано, что выраженность гормонального дисбаланса у беременных женщин с ЦМВИ в первом триместре беременности зависит от активности инфекционного процесса и выраженности локальных TNF-зависимых воспалительных реакций, определяющих эффективность преобразований 3β -гидроксистероид-дегидрогеназой прегненолона в прогестерон и 17β -гидроксистероид-дегидрогеназой эстрона в эстрадиол, и уровень экспрессии сигнальных рецепторов прогестерона (PR) и эстрадиола (ER α) в ворсинчатом хорионе. Автором выявлен характер воспалительных изменений, морфологические признаки нарушения формирования и васкуляризации ворсин хориона у

женщин с активной и латентной ЦМВИ в первом триместре беременности. Также проведен анализ и дана оценка факторам риска угрозы прерывания беременности у женщин с различным течением ЦМВИ в первом триместре беременности, основанных на клинических (частота выявления болей и мажущих кровянистых выделений из половых путей) и ультразвуковых исследованиях (гипертонус миометрия, ретрохориальная гематома, предлежание хориона). Автором разработаны дискриминантные уравнения на основе многофакторного пошагового анализа иммуно-гормональных показателей в периферической крови у беременных женщин, которые с высоким уровнем предсказательной значимости позволяют прогнозировать угрозу прерывания беременности в зависимости от активности ЦМВИ в первом триместре беременности. Такими предикторами угрозы прерывания беременности при активной ЦМВИ являются увеличение показателей в периферической крови TNF- α и его растворимого рецептора sTNF-R1, при латентном течении инфекции – уменьшение показателей прогестерона и увеличение TNF- α . Автором предложены математические модели, разработанные на основе дискриминантного анализа, раскрывающие иммуно-гормональные закономерности формирования патологических изменений хориона у женщин с различным течением ЦМВИ в первом триместре беременности: при активной ЦМВ наиболее значимыми показателями, влияющими на развитие патологии хориона, являются увеличение TNF- α и уменьшение 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, при латентном течении инфекции – увеличение TNF- α и уменьшение рецепторов PR.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационной работы К.К. Петровой обладают высокой теоретической и практической значимостью. Они вносят существенный вклад в изучение иммунных и гормональных, ультразвуковых и морфологических закономерностей нарушения формирования плаценты при различном течении ЦМВИ в первом триместре беременности.

Полученные в исследовании данные имеют несомненную практическую значимость. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и практических занятиях на кафедрах физиологии и патофизиологии, акушерства и гинекологии при подготовке специалистов в системе высшего профессионального медицинского образования и постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. По результатам исследования получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Перспективность исследования заключается в расширении представления о роли ЦМВИ в нарушении иммуно-гормональной регуляции нарушения формирования плаценты. Новизна и практическая значимость работы свидетельствуют о ценности диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация К.К. Петровой построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики исследуемых пациентов, двух глав собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка цитируемой литературы (202 источника, из них – 136 зарубежных). Объем рукописи составляет 157 страниц компьютерного текста, иллюстрирован 16 таблицами и 34 рисунками. Материал диссертационной работы хорошо и логично изложен.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала, включающем 192 беременные женщины в первом триместре беременности, и корректной статистической обработкой данных. В работе использован комплекс современных, информативных и широко апробированных методов, соответствующих цели и задачам исследования. В

целом диссертационное исследование соответствует критерию внутреннего единства. Исследование является актуальным и четко спланированным.

Во «Введении» К.К. Петровой обоснованы актуальность, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приведены данные об апробации и внедрении результатов работы в практику.

В главе «Обзор литературы» представлены современные исследования по вопросам роли цитомегаловирусной инфекции в развитии нарушений беременности ранних сроков, особенностях цитокинового ответа и синтеза гормонов в плаценте при физиологической и осложненной вирусными инфекциями беременности, а также ультразвуковым и морфологическим признакам ранних потерь беременности, ассоциированных с ЦМВИ.

В главе «Материал и методы исследования» дана клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, и описаны примененные в работе современные лабораторные, клинические, функциональные, ультразвуковые, морфологические и статистические методы исследования данных. Методическое обеспечение соответствует поставленной цели и задачам. Методы подробно изложены и могут быть легко воспроизводимыми.

В 3-й главе излагаются результаты, полученные К.К. Петровой в ходе выполнения диссертационной работы. Глава включает 4 подглавы, в которых отражены результаты исследования показателей специфического иммунного ответа к ЦМВИ, основных медиаторов воспалительного ответа на локальном и системном уровнях, показатели уровня гормонов (прогестерона и эстрадиола) в хорионе и в периферической крови и их рецепторов, активности основных маркеров, отражающих эффективность процессов эстрогено- и прогестероногенеза, морфологические и ультразвуковые особенности строения плаценты у обследуемых женщин при различном течении ЦМВИ, а также корреляционные связи между этими показателями.

В 4-й главе проведена оценка прогностически значимых иммуногормональных показателей и относительных рисков развития угрозы

прерывания беременности в первом триместре при ЦМВИ. В ходе пошагового дискриминантного анализа получены уравнения, позволяющие прогнозировать возникновение угрозы прерывания беременности у женщин с различным течением ЦМВИ, а также определять вероятность развития патологии хориона. Кроме того, определены основные факторы риска развития угрозы прерывания беременности у беременных женщины с различным течением ЦМВИ.

В главе «Заключение» проведен анализ собственных результатов исследования и их сопоставление с научными данными, опубликованных в зарубежных и отечественных литературных источниках. Автором на основании полученных результатов представлена схема патогенеза развития угрозы самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре при ЦМВИ в зависимости от активности инфекционного процесса. Результаты диссертационного исследования согласуются с опубликованными экспериментальными и клиническими исследованиями.

Выводы научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Практические рекомендации актуальны и изложены в соответствии с полученными результатами. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Основные положения работы были представлены на научных и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ (13 статей – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, 4 – в международной базе данных Scopus и системе «Web of Science», 2 патента РФ на изобретение и 3 методических пособия).

Автореферат диссертационной работы К.К. Петровой полностью отражает основные положения работы и соответствует основным идеям и выводам диссертации.

В результате анализа диссертационной работы в порядке дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Какие факторы, выявленные автором в ходе исследования, могли привести к развитию морфологических изменений хориона у женщин с активной ЦМВИ, и какой характер, специфический или неспецифический, имеют выявленные морфологические изменения при активной и латентной ЦМВИ?

2. С чем автор связывает развитие ретрохориальной гематомы у 28% беременных женщин с активной ЦМВИ? Какие изменения наблюдали в децидуальной ткани?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных лечебно-профилактических учреждений, включать в разработку модульных дисциплин профильных кафедр ВУЗов, при обучении студентов, аспирантов и клинических ординаторов по направлению фундаментальной медицины - патологическая физиология.

Заключение

Диссертационное исследование Петровой Ксении Константиновны «Иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача - установлены иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты в патогенезе угрозы прерывания беременности при ЦМВИ, а также разработаны практические рекомендации, которые могут быть использованы в алгоритме диагностики женщин групп высокого риска развития угрозы прерывания беременности в ранние сроки для

проведения соответствующих мер профилактики и оказания им своевременной медицинской помощи. Полученные теоретические знания в области иммунных и гормональных механизмов нарушения формирования плаценты при различном течении ЦМВИ в ранние сроки беременности соответствуют требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13 (с изменениями), а ее автор заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической анатомии
федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



А.П. Надеев

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

тел./факс (383) 2-223204 E-mail: rectorngmu@yandex.ru Сайт:

<http://www.ngmu.ru>




Подпись д-ра мед. наук,
Надеева Александра Петровича

заверяю

начальник отдела кадров

«29» октября 2021 г.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФИЗИЧЕСКОГО И СПОРТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК 
«29» октября 2021 г.