

## ОТЗЫВ

официального оппонента Фефеловой Елены Викторовны, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Приходько Николая Геннадьевича «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», 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 ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

**Актуальность темы исследования** не вызывает сомнений, поскольку цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция распространена во всем мире и представляет опасность для лиц со сниженным иммунитетом, к которым, в числе прочих, относятся беременные женщины за счет физиологической иммуносупрессии. Цитомегаловирус способен привести к гибели плодного яйца и стать причиной самопроизвольного прерывания беременности, кроме того, он ассоциируется с внутриутробной гибелью плода, мертворождением, грубыми врожденными пороками у плода и другими осложнениями, приводящими в последующем к повышению перинатальной заболеваемости, смертности или инвалидизации детского населения.

Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению, частота невынашивания беременности, практически не снижается. При этом наибольший процент потерь приходится именно на первый триместр – период имплантации и плацентации. Цитомегаловирус способен оказывать негативное влияние на формирование плаценты и ее функции: нарушается

сосудистое ремоделирование хориона, задерживается миграция трофобласта, способствуя развитию гипоксии и ишемии, а в последующем и некрозу ворсин. Данные изменения, в свою очередь, становятся причиной нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока, развитию гипоксии плода, задержки его роста и неблагоприятным исходам беременности.

Цитотрофобластическая инвазия представляет собой процесс целенаправленной миграции клеточных компонентов трофобласта по направлению от плаценты в эндометрий и миометрий, а также дальнейшую модификацию спиральных и радиальных артерий матки путем внедрения в их стенку цитотрофобласта. Благодаря этому происходит формирование расширенных сосудистых каналов, основной функцией которых является обеспечение эмбриона и плода достаточным для роста и развития объемом материнской крови. Следовательно, недостаточность реорганизации артерий матки в условиях ЦМВ инфекции может привести к установлению патологического варианта маточно-плацентарного кровообращения, от степени модификации которого будут зависеть осложнения беременности (угроза прерывания или самопроизвольный выкидыш).

**Цель** представленной научной работы заключается в выявлении механизмов нарушения цитотрофобластической инвазии для поиска биохимических предикторов самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции. Для достижения поставленной цели автором поставлены и решены 5 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 3 пунктов.

**Научная новизна** представленной работы заключается в том, что диссертантом получены новые сведения о патофизиологической роли ЦМВ инфекции в нарушении инвазии цитотрофобласта, определяющей развитие самопроизвольного выкидыша.

Выявлена взаимосвязь изменений цитокинового профиля, прогестерон-эстрадиолового дисбаланса от формы ЦМВ инфекции.

Показано, что основными факторами формирования недостаточности ангиогенной активности эмбриохориального комплекса при обострении ЦМВ инфекции является увеличение секреции цитотрофобластом растворимой fms-подобной тирозиназы-1 и подавление продукции VEGF-A и PlGF.

В работе впервые установлено, что обострение ЦМВ инфекции в первом триместре беременности ассоциировано с подавлением локальной продукции MMP-9 и повышением секреции ее тканевого ингибитора (TIMP-1), определяющих задержку инвазии цитотрофобласта и формирование эмбриохориального комплекса.

Диссертантом установлены морфологические критерии самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции, которыми явились признаки воспалительной реакции (инфильтрация, отек, фибриноидный некроз), определяющие нарушение дифференцировки ворсин хориона, инвазии трофобласта и трансформации децидуальной ткани. Показана взаимосвязь маркера инвазирующих клеток (цитокератина 8) и недостаточность инвазии цитотрофобласта при обострении ЦВИ инфекции.

Впервые на основе многофакторного анализа провоспалительных, гормональных, про- и ангиогенных предикторов разработан метод индивидуального прогнозирования нарушения инвазии трофобласта с целью выявления групп риска по развитию самопроизвольного выкидыша у беременных женщин с ЦМВ инфекцией.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в изучение патофизиологических механизмов развития самопроизвольного выкидыша у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре.

На основе полученных данных диссертантом разработан способ прогнозирования угрозы прерывания беременности ранних сроков при обострении ЦМВ инфекции по определению в сыворотке крови содержания

плацентарного фактора роста; способ прогнозирования угрозы выкидыша при латентной ЦМВ инфекции по определению в сыворотке крови эстрадиола и рецептора эстрогена альфа; способ оценки нарушения инвазии трофобласта путем исследования матриксной металлопротеиназы-9 в ворсинчатом хорионе при цитомегаловирусной инфекции.

Таким образом, работа имеет важную теоретическую основу и несомненное значение для практического здравоохранения.

Результаты исследования могут использоваться в клинической практике в персонифицированных лечебно-профилактических подходах для выявления групп риска по развитию самопроизвольного выкидыша у беременных с ЦМВ инфекцией в первом триместре, а также в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, сформулированных в диссертации высокая,** обосновывается достаточным количеством исследований, высоким методическим уровнем: проведено когортное исследование по типу «случай-контроль» 193 беременных женщин на сроке беременности 7-10 недель. После оценки критериев включения и исключения была выделена основная группа (150 женщин с подтвержденным серологическими и молекулярно-генетическими методами диагнозом хроническая ЦМВ инфекция, из них 57 с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности (подгруппа 1) и 93 – с латентным течением ЦМВ инфекции (подгруппа 2)). Контрольную группу составили 43 серонегативные по ЦМВ беременные женщины.

Для решения поставленных задач, в рамках исследования женщинам проведено общеклиническое обследование. Лабораторные методы исследования включали биохимическое исследование показателей цитокинов, половых гормонов, про-/антиангиогенных факторов; гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы

анализа. Проведена корректная статистическая обработка полученных результатов исследования.

### **Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом**

Диссертация включает следующие разделы и главы: содержание, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы.

Материалы диссертации изложены на 155 печатных страниц, содержат 14 таблиц, 22 рисунка, включают 339 литературных источника, из которых 151 – зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Цель исследования сформулирована корректно, задачи соответствуют поставленной цели.

В первой главе «Обзор литературы» приведены современные данные о значении ЦМВ инфекции при беременности. Описаны основные процессы инвазии трофобласта. Дана оценка апоптотической гибели клеток, гормонов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ и ингибиторов иммунных факторов, цитокинов в процессах инвазии трофобласта и их ассоциация с нарушением течения беременности.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дается полная характеристика дизайна исследования, с подробными схемами и описанием этапов исследования. Также автор подробно раскрывает суть каждого примененного метода. Методики исследования отличаются современностью и адекватностью задачам, поставленным в работе.

Третья и четвертая главы посвящены результатам собственных исследований. Результаты представлены в таблицах и рисунках, что облегчает понимание представленного материала.

Изучены особенности изменения цитокинового профиля, продукции половых гормонов, характер изменений про-/антиангиогенных факторов роста в периферической крови и экстрактах ворсинчатого хориона при ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Дана характеристика инвазивной способности цитотрофобласта при ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Определены клиничко-морфологические особенности самопроизвольного выкидыша, ассоциированного с ЦМВ инфекцией.

Исследование изменений вышеуказанных параметров позволили автору построить прогностические модели и выделить факторы риска самопроизвольного выкидыша при ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

В главе «Обсуждение» излагается основное содержание работы, и обсуждаются полученные результаты с привлечением данных других исследователей. На основании полученных результатов исследования автором разработана концептуальная схема, раскрывающая патогенез нарушения инвазии цитотрофобласта и развития самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах, соответствуют поставленным задачам. Список сокращений сформирован по алфавиту, содержит все представленные аббревиатуры. Список литературы включает авторитетные международные и российские работы последних лет.

#### **Полнота изложения основных результатов работы в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 17 работ в научных журналах и изданиях, из которых 3 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрауки РФ, 5 публикаций в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах,

индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science; 1 монография, 3 патента РФ на изобретение, 1 методическое пособие.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научных и научно-практических конференциях различного уровня.

Автореферат соответствует по содержанию диссертационной работе, оформлен согласно требованиям ВАК РФ. В автореферате представлены основные результаты исследования, положения, выносимые на защиту, выводы. Изложенный материал проиллюстрирован достаточным количеством диаграмм. Содержит список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, в тоже время имеются некоторые дискуссионные вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить повышенный риск анемии у женщин, инфицированных цитомегаловирусом?

2. Имеют ли специфический характер выявленные Вами нарушения цитотрофобластической инвазии у женщин с самопроизвольным выкидышем при ЦМВ инфекции. Если да, то какие?

### **Заключение**

Диссертационная работа Приходько Н.Г. на тему «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача фундаментальной и практической медицины в области патологической физиологии – раскрытие патофизиологических механизмов нарушения инвазии цитотрофобласта и развития самопроизвольного выкидыша при ЦМВ инфекции в период беременности. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформированные в диссертации, являются оригинальными, обоснованными, достоверными. По своей актуальности, методическому обеспечению, новизне, теоретической и практической значимости

полученных результатов, работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с изменениями в редакции от 01.10.2018 г. №1168, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук,  
доцент, профессора кафедры  
патологической физиологии  
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России



Е.В. Фефелова

Подпись д-ра мед. наук,  
Фефеловой Елены Викторовны  
заверяю начальник отдела кадров

«4» кабрия 2023 г.

Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава  
России

Коржова Т.А.

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39А.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru

Веб-сайт: <https://minzdrav.gov.ru>