

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Семёновой Натальи Викторовны о научно-практической ценности диссертационной работы Приходько Николая Геннадьевича на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», представленной 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 проблемы.** Невынашивание беременности ранних сроков представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения, так как является полиэтиологическим состоянием, объединяющим различные нарушения, как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом. Нередко факт невынашивания беременности связывают с инфекционным фактором, в частности с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. У каждой четвертой женщины с обострением ЦМВ инфекции существует угроза прерывания беременности.

Залогом успешного наступления, течения и завершения беременности является полноценная инвазия, инвазия цитотрофобласта и трансформация маточных артерий. Нарушение первой волны инвазии цитотрофобласта приводит к формированию первичной плацентарной недостаточности и прерыванию беременности до 12 недель.

На сегодняшний день роль ЦМВ инфекции в нарушении инвазии цитотрофобласта и последующее влияние на угрожающее течение беременности и развитие самопроизвольного выкидыша не вызывает сомнений. Однако причины нарушения инвазии цитотрофобласта при ЦМВ инфекции остаются недостаточно изученными.

Таким образом, проведенное Приходько Николаем Геннадьевичем диссертационное исследование, имеющее цель раскрытие механизмов нарушения цитотрофобластической инвазии для поиска биохимических предикторов самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции, весьма актуальна и своевременна.

**Научная новизна исследования.** В ходе выполнения диссертационной работы автором получены новые данные о механизмах самопроизвольного

выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

На основе оценки рисков неблагоприятных исходов беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре установлено увеличение вероятности угрожающего выкидыша в 3 раза, самопроизвольного аборта в 4,5 раза.

Определены наиболее информативные показатели (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , транскрипционный фактор NF-kB, рецептор sFlt-1) нарушения инвазии трофобласта при данной патологии, на их основе составлены дискриминантные уравнения, позволяющие объективно выделять группы риска по развитию самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты диссертационной работы Приходько Н.Г. обладают высокой теоретической и практической значимостью. Полученные данные вносят существенный вклад в изучение иммунных, гормональных, про-/ангиогенных, морфологических закономерностей нарушения инвазии цитотрофобласта при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

Полученные в ходе исследования данные имеют несомненную практическую значимость. Материалы диссертации используются в научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; лекционном курсе и практических занятиях кафедр физиологии и патофизиологии, акушерства и гинекологии при подготовке специалистов в системы высшего профессионального медицинского образования и постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. По результатам исследования получено три патента на изобретение Российской Федерации.

Новизна и практическая значимость работы свидетельствуют о ценности диссертационной работы.

**Структура и содержание работы.** Диссертационная работа Н.Г. Приходько изложена хорошим литературным языком, оформлена в соответствии с общепринятыми правилами, изложена на 155 страницах, иллюстрирована 14 таблицами и 22 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 339 источников, из которых 151 на иностранном языке.

Во введении автор обосновывает актуальность выполненной работы, формулирует цели и задачи исследования, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, корректно формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы демонстрирует глубокую проработку материала по исследуемой проблеме и обосновывает теоретическую предпосылку для собственного исследования. Источники литературы отражают сведения последних лет по исследуемой проблеме.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит характеристику объектов исследования и подробное описание методов исследования. Для решения поставленных задач автор использовал комплекс методов исследования: клинико-анамнестический, лабораторные методы с применением биохимических (иммуноферментный метод анализа, молекулярно-биологические исследования, гистологические исследования, гистохимические исследования, иммуногистохимические исследования) методов; методы статистического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics 23 (США). Все методы исследования применены корректно, что свидетельствует об обоснованности сделанных выводов.

В последующих двух главах приведены данные по собственным результатам исследования. В главе 3 «Биохимические маркеры и особенности морфогенеза цитотрофобластической инвазии при ЦМВ инфекции» проведен детальный анализ всего полученного материала, выявлены закономерности и зависимости анализируемых процессов и показателей (цитокиновый профиль, половые гормоны, характер изменений про-/антиангиогенных факторов роста) от степени выраженности ЦМВ инфекции в первом триместре. Дана характеристика инвазивной способности трофобласта при ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Определены клинико-морфологические особенности самопроизвольного выкидыша, ассоциированного с ЦМВ инфекцией. В главе 4 на основе изучения биохимических маркеров и особенностей цитотрофобластической инвазии представлены прогностические модели и факторы риска самопроизвольного выкидыша при ЦМВ инфекции, что представляет интерес с научной точки зрения.

В главе «Обсуждение» диссертант анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы, и представляет итоги исследования. Выводы работы логически вытекают из поставленных задач и отражают суть полученных результатов.

На основании полученных результатов исследования диссертантом разработана концептуальная схема, раскрывающая механизм развития

самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре гестации.

Список сокращений сформирован по алфавиту, содержит все используемые аббревиатуры.

**Полнота изложения основных результатов работы в научной печати.** По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных работ, 5 работ в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus и Web of Science, 1 монография, 1 методическое пособие, 3 патента РФ на изобретение.

Результаты исследования доложены и обсуждены на многочисленных научно-практических конференциях, съездах и конгрессах.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат написан в соответствии с предъявляемыми требованиями. Логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключения и списка публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводами практическим рекомендациям.

**Замечания и вопросы по диссертации.** По результатам знакомства с диссертационной работой Приходько Н.Г. не возникло каких-либо существенных замечаний по сути изложения результатов и интерпретации полученных данных. В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1) Почему одним из критериев включения в группы стал возраст 20-28 лет? Чем обоснован данный возрастной период?

2) Имеются ли характерные отличия в механизмах нарушения маточно-плацентарного ангиогенеза и инвазии цитотрофобласта, вызванных ЦМВ инфекцией, от других хронических герпесвирусных инфекций. Если да, то какие?

3) Есть ли место окислительному стрессу в представленной концептуальной схеме механизмов развития самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности?

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Результаты и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных медицинских учреждений, в лекционном материале для студентов, аспирантов и клинических ординаторов.

**Заключение.** Представленная на официальный отзыв диссертационная работа Приходько Николая Геннадьевича на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, результаты которой обеспечивают решение важной задачи медицины в области патологической физиологии. По своей актуальности, методическому обеспечению, новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, представленная работа полностью отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор Приходько Николай Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник  
лаборатории патофизиологии  
ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ



Н.В. Семёнова

«10» ноября 2023 г.

Подпись Н.В. Семёновой заверяю

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. Тел.: +7(3952) 207367, +7(3952) 246821, e-mail: veb-сайт: <https://www.health-family.ru>

Подпись *Семёновой Н.В.*  
удостоверяю  
Специалист *Семёнова Н.В.*  
по персоналу  
10.11.2023.

