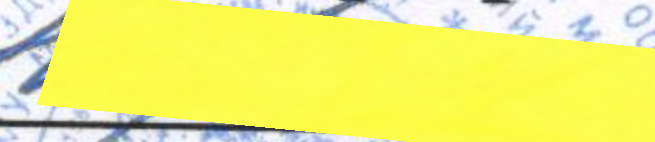


УТВЕРЖДАЮ  
Ректор  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор

  
Игорь Олегович Маринкин  
«27» ноября 2023 г.

27.11.2023 № 140-22/151  
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

Приходько Николая Геннадьевича «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

#### Актуальность темы исследования

Диссертация Н.Г. Приходько посвящена актуальной проблеме современной медицины и репродуктологии – роли инфекционного фактора в самопроизвольном прерывании беременности, в частности, при цитомегаловирусной инфекции. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция имеет широкую распространенность, и в различные периоды беременности выявляются примерно у 30–45 % беременных, приводит к поражению плода в любом триместре беременности, но наиболее значимые возникают при инфицировании в первой триместре, так как именно в этот период происходят формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности.

Механизмы развития самопроизвольного прерывания беременности до сих пор недостаточно изучены. В патогенезе невынашивания беременности участвует



ряд взаимосвязанных патологических процессов: нарушение процессов имплантации, дисфункция эндотелиоцитов, генерализованный спазм и повышение проницаемости сосудов, гиповолемиа, гипоксия органов и тканей, в том числе маточно-плацентарного комплекса.

Важными факторами патогенеза самопроизвольного прерывания являются нарушения инвазии трофобласта. Инвазия вневорсинчатого трофобласта в эндо- и миометрий является ключевым процессом успешного эмбриогенеза и процессов плацентации. Деградация мышечного слоя вокруг спиральных артерий матки и замена его фибриноидом, а эндотелиальных клеток - трофобластом приводит в конечном итоге к стойкому расширению просвета маточно-плацентарных артерий, что необходимо для усиления межворсинчатого кровотока. Поверхностная инвазия трофобласта и неполное гестационное преобразование спиральных артерий приводят к развитию невынашивания беременности и других осложнений: к элиминации эмбриона уже в первые недели беременности, либо, в случае прогрессирования беременности, к ограничению роста плаценты в виде ее гипоплазии с последующим развитием различных акушерских осложнений.

В настоящее время изучались закономерности нарушения формирования трофобласта: исследовалась роль различных сигнальных молекул, факторов роста, цитокинов, но эти данные получены при инфекционной патологии отличной от ЦМВ инфекции.

В этой связи, учитывая распространённость невынашивания беременности, недостаточность изученности механизмов нарушения трофобластической инвазии, обусловленную ЦМВ инфекцией, диссертационная работа Приходько Н.Г. является безусловно актуальной и современной.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

Автором получены новые данные, расширяющие представление о механизмах самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Доказано, что выраженность изменений цитокинового (TNF- $\alpha$ , sTNF-R1, IL-1 $\beta$ , IL-10) и гормонального (прогестерон, 5



эстрадиол) дисбаланса, а также активности транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B на системном и локальном уровнях зависит от формы ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Автором впервые выявлен значимый вклад высокого уровня TNF- $\alpha$ , а также низких уровней IL-10 и эстрадиола в развитие осложнений первого триместра беременности, вызванных обострением ЦМВ инфекцией. Также впервые показано, что у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности, в отличие от латентного течения заболевания, усиление провоспалительного действия TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  приводит к формированию недостаточности ангиогенной регуляции эмбриохориального комплекса, характеризующейся одновременным увеличением содержания sFlt-1 и снижением факторов роста VEGF-A и PlGF в экстрактах ворсинчатого хориона. Н.Г. Приходько была выявлена связь обострения ЦМВ инфекции с изменчивостью показателей про-/антиангиогенных факторов в периферической крови у женщин в первом триместре беременности. Впервые выявлена связь обострения ЦМВ инфекции в первом триместре беременности с уменьшением содержания в экстрактах ворсинчатого хориона MMP-9 и повышением уровня тканевого ингибитора TIMP-1, вызывающих нарушение инвазии цитотрофобласта. И, наоборот, латентное течение заболевания характеризуется компенсаторным повышением уровня MMP-9 в экстрактах ворсинчатого хориона при отсутствии изменений TIMP-1, определяющих активность инвазии цитотрофобласта и формирование эмбриохориального комплекса. Автором показано, что морфологическими критериями самопроизвольного выкидыша, ассоциированным с обострением ЦМВ инфекцией, являются признаки локальной воспалительной реакции (инфильтрация, отек, фибриноидный некроз), определяющие задержку ремоделирования сосудов матки, инвазии цитотрофобласта, формирования и дифференцировки ворсин хориона. Выявлена связь низкой активности цитокератина 8 и нарушения инвазивной способности цитотрофобласта у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнения, так как в основе диссертации лежат результаты обследования 193 беременных



женщин на сроке беременности 7–10 недель, использование современных биохимических, гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов исследования, и адекватным статистическим анализом полученных данных.

### **Обоснованность научных положений и выводов**

Цели и задачи настоящего исследования сформулированы четко, что позволило автору сделать адекватные выводы, подтвержденные фактическим материалом диссертации. Положения, выносимые на защиту, базируются на глубоком анализе научной литературы, а также анализе и оценке результатов собственного исследования.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.**

Область диссертационного исследования включает оценку параметров цитокинового профиля, половых гормонов, про-/антиангиогенных факторов роста, характеризующих развитие воспаления и нарушение инвазии цитотрофобласта при ЦМВ инфекции в первом триместре. Указанная область исследования соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно пункту 1 – «Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой»; пункту 2 – «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов»; пункту 5 – «Совершенствование клинико-морфологических классификаций болезней с их симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза» и пункту 6 – «Разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных



принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики».

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Диссертационная работа Приходько Н.Г. выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных отделений ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск), в учебный процесс ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Благовещенск): лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии, а также акушерства и гинекологии.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Автором предложена прогностическая модель самопроизвольного выкидыша, с включением наиболее значимых показателей  $TNF-\alpha$ ,  $NF-\kappa B$  и  $sFlt-1$ , может быть использована в практическом здравоохранении с целью прогнозирования неблагоприятных исходов беременности, включая самопроизвольное прерывание беременности.

По результатам исследования беременным женщинам в первом триместре рекомендовано обследование на ЦМВ инфекцию с целью выделения групп высокого риска самопроизвольного выкидыша.

На основании результатов исследования были разработаны и внедрены в клиническую практику способ прогнозирования угрозы прерывания беременности (патент РФ № 2751965), способ прогнозирования угрозы выкидыша



(патент РФ № 2762485) и способ оценки нарушения инвазии трофобласта (патент РФ № 2782111).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в числе которых 3 – в журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, 5 работ – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Web of Science и Scopus, 1 монография, 1 методическое пособие, 3 патента РФ на изобретение.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

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

По результатам оценки диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Однако появились вопросы, которые стоило бы обсудить при защите диссертации:

1. Вами в ходе исследования показано значения целого ряда цитокинов как про-, так и противовоспалительного действия. Какие из провоспалительных факторов, на Ваш взгляд, занимают ведущее место в патогенезе самопроизвольного выкидыша у женщин с ЦМВ инфекцией?

2. Какие основные гистологические и иммуногистохимические изменения эмбриохориального комплекса при самопроизвольном выкидыше у женщин с обострением ЦМВ инфекции Вы можете указать? Выявляли ли Вы специфические проявления ЦМВ инфекций в тканях?




## Заключение

Диссертация Приходько Николая Геннадьевича «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – изучены механизмы нарушения цитотрофобластической инвазии при обострении ЦМВ инфекции, а также разработаны прогностические предикторы, определяющих развитие самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности.

Диссертационная работа Приходько Н.Г. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 21 ноября 2023 г., протокол № 384.

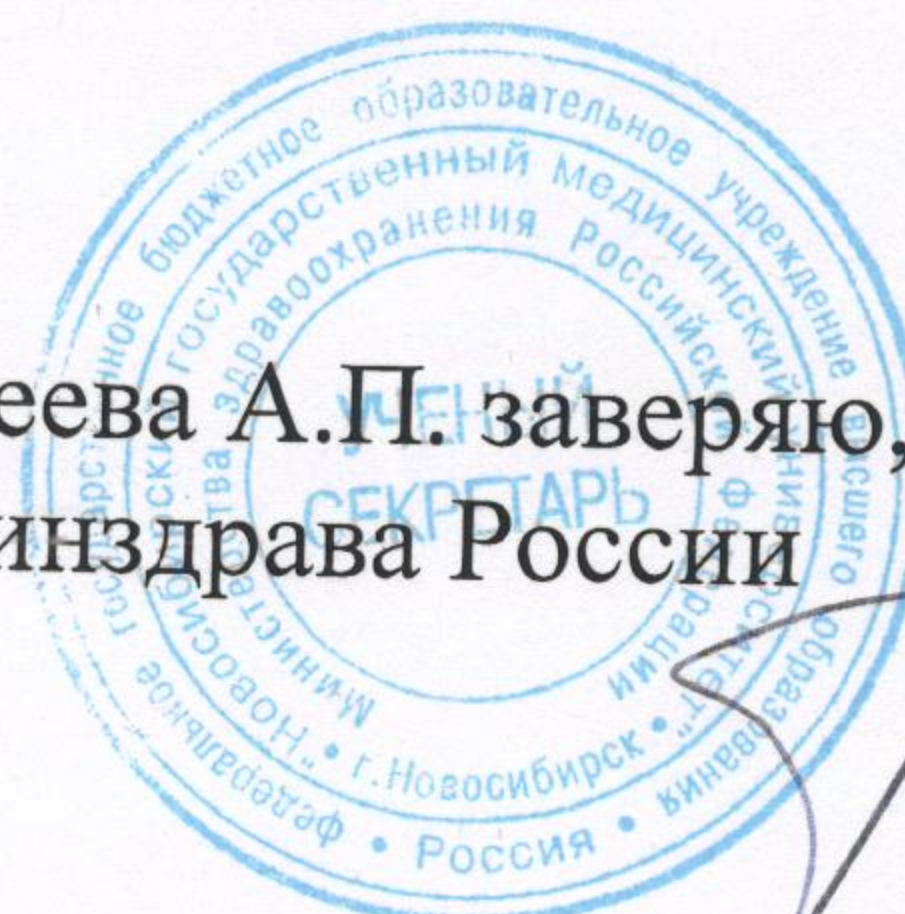
Отзыв составил:

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. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор



 М.Ф. Осипенко