

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Приходько Николая Геннадьевича «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Одной из наиболее важных проблем в современной медицине, оказывающей отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины и обуславливающей высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности, является невынашивание беременности. Считается, что аномальная имплантация, плацентация или трансформация кровеносных сосудов приводят к самопроизвольному выкидышу. Обострение цитомегаловирусной инфекции может помешать беременности, повлияв на любой из вышеупомянутых процессов, а также нарушить иммунный баланс, независимо от того, привела она к инфекции плаценты и плода или нет.

Известно, что цитокиновая сеть участвует в положительном или отрицательном развитии беременности. Преобладание цитокинов Th2-типа может быть связано с успешным течением беременности; тогда как преобладание цитокинов Th1-типа может свидетельствовать о патологической беременности. В физиологических условиях эндометрий женщин вырабатывает широкий спектр цитокинов во время пролиферативной и секреторной стадий менструального цикла. Считается, что эти эндометриальные цитокины играют важную роль в подготовке матки к имплантации эмбриона и развитию плаценты во время беременности. Децидуальные цитокины регулируют инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, а также принимают участие в иммуносупрессии для наступления беременности. В условиях неблагоприятных факторов происходит нарушение регуляции продукции цитокинов, имеющих значение для имплантации и раннего развития беременности, как в иммунных, так и в неиммунных клетках, присутствующих или рекрутируемых в эндометрий и децидуальную оболочку. Это создает неблагоприятную цитокиновую среду, которая, в свою очередь, может, во-первых: нарушать толерантность материнской иммунной системы к трофобласту, во-вторых: изменять баланс про- и ангиогенных факторов, а также факторов протеолитической дегградации внеклеточного матрикса и, тем самым, приводить к отторжению эмбриона.

Исходя из выше сказанного, диссертационная работа Приходько Н.Г. посвящена, несомненно, актуальной и современной проблеме исследования.

Цель и задачи исследования, сформулированные автором, представляются научно обоснованными. Положения, выносимые на защиту конкретные и четкие. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов обеспечена использованием достаточного числа биохимических, гистологических, гистохимических исследований, в том числе современного метода иммуногистохимии. Работа основана на репрезентативном фактическом материале, полученном и обработанном лично автором или при его участии.

Основные результаты диссертации опубликованы в 17 научных работах, в том числе 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 5 – в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, 1 монографии, 1 методическом пособии. Получено 3 патента РФ на изобретение.

Материалы исследований, вошедшие в диссертацию, прошли всестороннюю

апробацию на научных и научно-практических конференциях различного уровня.

Научная новизна исследования состоит в том, что диссертантом получены новые теоретические данные, расширяющие представление о механизмах самопроизвольного выкидыша при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

Доказано, что степень изменений цитокинового профиля, гормонального дисбаланса, активность транскрипционного ядерного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ в первом триместре беременности зависит от формы ЦМВ инфекции. Установлена ключевая роль высокой концентрации $\text{TNF-}\alpha$, низких уровней IL-10 и эстрадиола в развитии осложнений первого триместра беременности, вызванных обострением ЦМВ инфекцией.

Диссертантом впервые показано, что усиление воспалительного стимула $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$ в экстрактах ворсинчатого хориона у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности способствует ангиогенным нарушениям эмбриохориального комплекса, вследствие высокого уровня $s\text{Flt-1}$ и низкой концентрации VEGF-A и PlGF .

Впервые определена связь обострения ЦМВ инфекции в первом триместре беременности с низкой концентрацией MMP-9 и высоким уровнем тканевого ингибитора TIMP-1 в экстрактах ворсинчатого хориона, вызывающих нарушение инвазии цитотрофобласта.

Автором установлены морфологические критерии самопроизвольного выкидыша, ассоциированные с обострением ЦМВ инфекцией, которыми явились признаки локальной воспалительной реакции (инфильтрация, отек, фибриноидный некроз), определяющие задержку ремоделирования сосудов матки, инвазии цитотрофобласта, формирования и дифференцировки ворсин хориона. Доказана связь низкой активности цитокератина 8 и нарушений инвазии трофобласта у женщин при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

С помощью многофакторного пошагового дискриминантного анализа впервые определены диагностически значимые пороговые значения $\text{TNF-}\alpha$, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ и $s\text{Flt-1}$ для прогнозирования нарушений инвазии трофобласта с целью выявления групп риска по развитию самопроизвольного выкидыша у беременных женщин с ЦМВ инфекцией.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена 3 патентами на изобретения РФ.

Несомненна практическая значимость работы. Результаты выполненной работы используются в качестве рекомендаций в научных исследованиях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и в учебном процессе Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по содержанию и форме автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Приходько Николая Геннадьевича «Молекулярно-клеточные механизмы нарушения инвазии цитотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции в период беременности», является научно-квалификационной работой, отвечающей критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 26 сентября 2022 г.) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Данные об авторе отзыва:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией клинической патофизиологии
федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный исследовательский
центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук» – обособленное подразделение
«Научно-исследовательский институт
проблем Севера»



Смирнова Ольга Валентиновна

Адрес: ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г», г. Красноярск, Красноярский край, РФ, 660022,
телефон/факс: +7 (391) 228-06-83, телефон: +7(391) 228-06-62, электронная почта:
impn@impn.ru, сайт: <http://www.impn.ru>.

