

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и
репродукции человека», д.м.н.,
профессор РАН, член-
корреспондент РАН

Л.В. Рычкова

« 10 » 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» о научной и практической значимости диссертационной работы Петровой Ксении Константиновны «Иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – «патологическая физиология (медицинские науки)»

Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на достигнутые в настоящее время значительные успехи в изучении влияния цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на течение и исход беременности, фундаментальной науке и клинической медицине предстоит решить ряд очень важных задач, одной из которых является изучение патофизиологических механизмов, влияния снижения продукции прогестерона и эстрадиола на формирование плаценты, их участие в воспалительном ответе и вклад в механизм развития самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки при различном течении ЦМВ инфекции. Причинами самопроизвольного аборта, наряду с хромосомными аномалиями, являются нарушения имплантации, сосудистого

ремоделирования или плацентации. Активная инфекция может влиять на любой из этих процессов, нарушая иммунный баланс и вызывая локальное воспаление. Однако, основы специфических эффектов ЦМВ на плаценту недостаточно понятны. Известно, что ЦМВ нарушает дифференцировку и инвазию трофобласта, ухудшает рост ворсинок, что ведет к развитию гипоксии плода, и проявляется плацентарной недостаточностью, задержкой роста плода, а также его гибелью. Прогнозирование угрозы самопроизвольного прерывания беременности при ЦМВ инфекции является чрезвычайно актуальным, так как может способствовать снижению частоты данного осложнения беременности в ранние сроки. В связи с этим диссертационная работа К.К. Петровой, посвященная проблеме изучения иммуно-гормональных механизмов нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции в ранние сроки беременности, весьма актуальна и имеет важное научное и практическое значение.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что получены новые теоретические знания о роли ЦМВ инфекции в нарушении иммуно-гормональной регуляции формирования плаценты. Впервые показано, что выраженность гормонального дисбаланса у беременных женщин с ЦМВ инфекцией в первом триместре беременности зависит от активности инфекционного процесса и выраженности локального воспалительного ответа, определяющего эффективность преобразований 3β -гидроксистероиддегидрогеназой прегненолона в прогестерон и 17β -

гидроксистероиддегидрогеназой эстрогена в эстрадиол, а также уровень экспрессии сигнальных рецепторов прогестерона и эстрадиола в ворсинчатом хорионе. Доказано влияние уровня серопозитивности к ЦМВ у беременных женщин в ранние сроки гестации на инфицирование хориона и развитие локальных и системных воспалительных реакций. Впервые определен характер воспалительных изменений, а также морфологические признаки нарушения формирования и васкуляризации хориона у беременных женщин с различным течением ЦМВ инфекции в ранние сроки гестации. Приоритетным является проведенный анализ и оценка клинических и ультразвуковых критериев угрозы прерывания беременности у женщин с различным течением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. На основе многофакторного пошагового анализа иммуно-гормональных показателей в периферической крови разработаны дискриминантные уравнения, позволяющие прогнозировать угрозу прерывания беременности в зависимости от активности ЦМВ инфекции в ранние сроки гестации. Кроме того, на основе многофакторного дискриминантного анализа, разработаны математические модели, раскрывающие иммуно-гормональные закономерности формирования патологических изменений хориона у женщин с различным течением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы

Теоретическое значение работы определяется полученными в ходе диссертационного исследования новыми знаниями, расширяющими представление об иммунных, гормональных, ультразвуковых и морфологических изменениях в хорионе и организме беременной женщины, зависящих от формы течения ЦМВ инфекции, и их значимости в развитии угрозы прерывания беременности в ранние сроки гестации.

Разработаны способы прогнозирования угрозы невынашивания беременности ранних сроков при ЦМВ инфекции (патент РФ № 2664446, 17.08.2018) и плацентарной недостаточности во второй половине

беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних сроков (патент РФ № 2521367, 19.06.2019). Материалы диссертации внедрены в структурные научные подразделения и отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (акт внедрения от 25 января 2019 г.), в учебный процесс в отделе образования Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России: в лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии (акт внедрения от 04 февраля 2019 г.), акушерства и гинекологии (акт внедрения от 04 февраля 2019 г.).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Степень достоверности результатов определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования беременных женщин в первом триместре беременности с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и сертифицированного оборудования, обработки полученных данных адекватными поставленным задачам методами статистического анализа. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными. Идея работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Установлено качественное или количественное совпадение авторских результатов с результатами независимых источников по данной тематике. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью цели, выводов и поставленных задач. Достоверность работы

подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Петровой К.К. написана по традиционному плану. Материал изложен на 157 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, двух глав собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 136 зарубежных и 66 отечественных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 34 рисунками.

Диссертация характеризуется четкостью изложения и хорошо структурирована, отличается глубоким анализом полученных результатов, построением аргументированных выводов и практических рекомендаций. Цель работы изложена чётко и соответствует решаемой проблеме: изучение иммунных, гормональных и морфологических закономерностей нарушения формирования плаценты при различном течении ЦМВ инфекции в ранние сроки беременности. Для достижения поставленной цели последовательно решались 5 задач, которые соответствуют выводам.

Глава «Обзор литературы» посвящена современным представлениям о роли иммунной и гормональной регуляции в формировании плаценты при физиологической и осложненной вирусными инфекциями беременности, а также морфологическим и ультразвуковым особенностям, характерным для раннего самопроизвольного прерывания беременности, ассоциированного с вирусной инфекцией. Диссертантом тщательно проанализированы литературные источники зарубежных и российских авторов по выбранной теме.

В главе «Материал и методы исследования» достаточно подробно представлена организация и дизайн исследования. Для решения поставленных задач были обследованы 192 беременные женщины в первом

триместре беременности с применением современных лабораторных, клинических, функциональных и ультразвуковых методов. Анализ полученных результатов исследования осуществлялся с использованием современных статистических методов исследования.

В третьей главе «Результаты исследования» представлен подробный анализ специфического иммунного ответа, воспалительного ответа в плаценте и периферической крови, содержания прогестерона и эстрадиола в периферической крови и плаценте и их растворимых рецепторов, показателей активности основных маркеров, отражающих процессы образования прогестерона и эстрадиола в плаценте, а также клинкоморфологические и ультразвуковые особенности строения плаценты у беременных женщин с различным течением ЦМВ инфекции в ранние сроки гестации. Выявлена динамика корреляционных связей между вышеописанными показателями.

В четвертой главе проведена оценка прогностически значимых иммуногормональных показателей и относительных рисков возникновения угрозы прерывания беременности в ранние сроки при различном течении ЦМВ инфекции.

В главе «Заключение» автор проводит анализ полученных данных и их обсуждение, демонстрирует научную компетентность, эрудицию и способность к теоретическим обобщениям.

По результатам исследования автор сделал 5 конкретных выводов и обосновал практические рекомендации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 18 научных статей, из них 13 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 4 – в международной базе данных Scopus и системе «Web of Science», 2 патента РФ на изобретение и 3 методических пособия. Основные положения диссертационной работы

апробированы на различных научных форумах, в том числе международного уровня.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикации по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе К.К. Петровой нет. Тем не менее, отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым задать уточняющие вопросы, требующие пояснений:

1. Объясните, почему Вы отнесли клинический симптом угрозы прерывания беременности к факторам риска угрозы прерывания беременности?
2. Проводилась ли верификация построенных уравнений на вашей выборке?
3. Опишите возможные механизмы развития самопроизвольного прерывания беременности у женщин в первом триместре при ЦМВ инфекции. Являются ли эти механизмы специфичными для ЦМВ-инфекции,

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных лечебно-профилактических учреждений, в лекционном материале для студентов, аспирантов и клинических ординаторов.

Заключение

Диссертационная работа Петровой Ксении Константиновны «Иммунно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология, является законченной научно-

