

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой детских инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Миромановой Натальи Анатольевны, на диссертационную работу Петровой Ксении Константиновны «Иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции», 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 Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

**Актуальность темы диссертации** не вызывает сомнений, поскольку цитомегаловирусная инфекция распространена во всем мире и представляет наибольшую 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 развитием плацентарной недостаточности, внутриутробной гибелью плода, мертворождением, грубыми врожденными пороками у плода и другими осложнениями, приводящими в последующем к повышению перинатальной заболеваемости, смертности или инвалидизации детского населения.

Частота невынашивания беременности, несмотря на современные подходы к ее диагностике и лечению, практически не снижается. При этом наибольший процент потерь приходится именно на первый триместр – период формирования плаценты. Цитомегаловирус способен оказывать негативное влияние на формирование плаценты и ее функции: нарушается сосудистое ремоделирование хориона, задерживается миграция трофобласта, что приводит к гипоксии и ишемии, а впоследствии к виллузиту и некрозу ворсин. Данные изменения, в свою очередь, становятся причиной нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока, развитию гипоксии плода, задержке его роста и неблагоприятным исходам беременности.

Известно, что цитомегаловирус индуцирует иммунный ответ в плаценте, влияя на ее цитокиновый профиль. Некоторые авторы предполагают, что цитомегаловирус индуцирует повышенную экспрессию фактора некроза опухолей альфа. Нарушение регуляции цитокинового ответа ведет к нарушению формирования плаценты и ее функций, одной из которых является синтез и метаболизм гормонов, необходимых для нормального течения беременности.

В связи со значительными негативными воздействиями на плод на сегодняшний день основное число исследований посвящено влиянию первичной цитомегаловирусной инфекции на беременность и ее исход, в то время как влияние латентной инфекции изучено недостаточно.

Таким образом, выявление иммуно-гормональных закономерностей нарушения формирования плаценты при цитомегаловирусной инфекции, как прогностических маркеров угрозы прерывания беременности, остаются актуальными.

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

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения, сформулированные в диссертационной работе К.К. Петровой обоснованы четко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов. Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, а также выводы объективны, хорошо аргументированы и основаны на проведенных автором исследованиях. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения. К.К. Петрова проводила планирование, подготовку и проведение исследования на всех его этапах. Автором подготовлены и написаны все разделы диссертации.

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности. Методы исследования сопоставимы поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы, логически вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 18 печатных работах (из них 13 статей – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, 4 – в международной базе данных Scopus и системе «Web of Science», 2 патента РФ на изобретение).

Все вышеизложенное позволяет считать степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высокой.

### **Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Соискателем проведены комплексные исследования по изучению влияния различного течения цитомегаловирусной инфекции на системные и локальные показатели медиаторов воспалительного ответа (NF- $\kappa$ B, TNF $\alpha$ , sTNF-R1), основные гормоны, необходимые для поддержания беременности (прогестерон и эстрадиол), а также их рецепторы, маркеры образования прогестерона и эстрогенов в плаценте. Кроме того, изучены морфологические и ультразвуковые особенности формирования плаценты при различном течении цитомегаловирусной инфекции. Автором впервые выявлены корреляционные связи между течением цитомегаловирусной инфекции и показателями иммунных,

гормональных, ультразвуковых изменений в хорионе и организме беременной женщины. Новизна выполненных исследований подтверждена двумя патентами на изобретение. Результаты научных исследований К.К. Петровой соответствуют поставленным задачам, а также представляют практическую значимость как с позиции теоретической обоснованности знаний об иммунных, гормональных и морфологических закономерностях формирования плаценты при различном течении цитомегаловирусной инфекции, так и с позиции практической значимости применения данного в качестве средства прогнозирования развития угрозы прерывания беременности в ранние сроки при цитомегаловирусной инфекции.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, главу «материал и методы исследования», две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована с помощью 16 таблиц и 34 рисунков. Список литературы содержит 202 отечественных и зарубежных источника.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы. Четко сформулированы цель и соответствующие задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Подробно сформулированы основные положения, выносимые на защиту, описаны методология и методы исследования, степень статистической значимости результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

В первой главе автором представлены обобщенные сведения отечественных и зарубежных авторов о роли цитомегаловируса в развитии осложнений беременности, особенностях иммунного и гормонального ответа при физиологическом и осложненном вирусными инфекциями беременности, а также морфологических и ультразвуковых маркерах раннего прерывания беременности, ассоциированного с вирусной инфекцией. При ознакомлении с содержанием данной главы складывается впечатление, о том, что диссертант хорошо владеет данной темой и умеет тщательно анализировать материал.

Во второй главе содержится детальное описание работы. Представлен объем, материалы и методы исследования, клиническая характеристика участников исследования. Заслуживает внимание большой объем проведенных исследований, указывающий на комплексность подхода в диссертационном исследовании для решения поставленных задач.

Третья и четвертая главы посвящены собственным исследованиям. Автором подробно описаны результаты лабораторных, клинических, функциональных, ультразвуковых и статистических методов исследования (показатели специфического иммунного ответа к ЦМВ, основные медиаторы воспаления в плаценте и периферической крови, показатели прогестерона, эстрадиола, их рецепторов и маркеры эффективности прогестероно- и эстрогеногенеза в плаценте, клинико-морфологические и ультразвуковые особенности строения плаценты при

различном течении цитомегаловирусной инфекции, а также корреляционные связи между этими показателями).

В заключении приведены основные положения диссертационной работы. Автор обобщает, анализирует и сравнивает полученные результаты. В завершение работы приведены содержательные и обоснованные выводы, точно соответствующие поставленным целям и задачам, практические рекомендации, логически вытекающие из результатов исследования, и список литературы.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации, написан по классическому плану.

Принципиальных замечаний по работе нет. Диссертация написана хорошим научным языком, имеются отдельные стилистические погрешности; кроме того, автор сослался в тексте диссертации не на все работы по теме исследования, выполненные лично и в соавторстве.

Наряду с положительной оценкой диссертации имеется ряд вопросов для обсуждения:

1. На сегодняшний день имеются доказательства роли эстрогенов в регуляции провоспалительных реакций, реализуемых через NF- $\kappa$ B путь. Объясните возможные механизмы участия эстрогенов в индукции провоспалительных эффектов NF- $\kappa$ B на системном и локальном уровне при активации цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности.

2. На Ваш взгляд, специфично ли для активации цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности уменьшение показателей хориальной гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа? При каких инфекциях или осложнениях беременности выявлены подобные изменения и как они влияют на процессы формирования плаценты?

3. Как Вы можете объяснить обнаруженное повышение уровня TNF- $\alpha$  в экстрактах ворсинчатого хориона и в периферической крови при латентной форме цитомегаловирусной инфекции на малых сроках беременности, а также выявленные в ходе исследования гистологические изменения ворсинчатого хориона при данном варианте инфекционном процесса? Могут ли данные изменения трактоваться как закономерные для латентной формы цитомегаловирусной инфекции или все-таки требуют исключения иных причин их развития с учетом отсутствия обнаружения Вами антигена цитомегаловируса при исследовании плаценты при данном варианте течения инфекционного процесса?

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Разработанные по результатам исследования дискриминантные уравнения могут быть включены в алгоритм диагностики групп женщин высокого риска по развитию угрозы прерывания беременности с целью проведения своевременных методов профилактики и лечения. Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения в виде способов прогнозирования угрозы невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции (патент 2664446, 17.08.2018) и прогнозирования плацентарной недостаточности во второй половине беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних

сроков (патент 2521367, 19.06.2019).

### **Заключение**

Диссертационная работа Петровой Ксении Константиновны «Иммуно-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 самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной с применением комплекса клинико-лабораторных, морфологических и функциональных методов исследования, в которой сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи для патофизиологии и медицины в целом, раскрывающей иммуно-гормональные закономерности нарушений формирования плаценты при различных вариантах цитомегаловирусной инфекции, как прогностических маркеров угрозы прерывания беременности на ранних сроках беременности.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Петрова Ксения Константиновна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – патологическая физиология.

### **Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой детских инфекций  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Читинская государственная  
медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



 Н.А. Мироманова

ул. Горького, 39 «а», Забайкальский край, г. Чита, 672000  
Тел: +7 (3022) 35-43-24, +7 (3022) 21-12-14  
E-mail: pochta@chitgma.ru  
Сайт: <http://www.chitgma.ru>

Подпись

д-ра мед. наук, доцента Н.А. Миромановой заверяю  
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ЧГМА

 Т.А. Коржова

«29 » ноября 2021 г.