

УТВЕРЖДАЮ

директор ФГБНУ «Научный центр

проблем здоровья семьи и

репродукции человека», д.м.н.,

член-корреспондент РАН

Л.В. Рычкова

«30» *сентября* 2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической ценности диссертации Горикова Игоря Николаевича «Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция характеризуется персистенцией вируса в мононуклеарах, нарушением иммунорегуляторных процессов, а также частым поражением клеток эндотелия кровеносных сосудов, что осложняет течение беременности и приводит к неблагоприятным последствиям для матери и плода. Во втором триместре беременности на фоне завершения второй волны инвазии цитотрофобласта, интенсивного роста ворсинчатого хориона, а также увеличения продукции эстрогенов и вазоактивных факторов, возрастает риск развития эндотелиальной дисфункции. На этом сроке беременности вирусная инфекция сопровождается усилением антигенной нагрузки на иммунциты и эндотелиальные клетки, развитием иммуноассоциированных процессов в стенке артерий хориальной пластины и ростом сосудистого сопротивления, приводящими к плацентарным нарушениям и дисциркуляторным расстройствам маточно-плацентарно-плодового комплекса. Выраженная цитокинемия инициирует изменение процессов дифференцировки, созревания и ангиогенеза

ворсин хориона, что нарушает обменные процессы в системе мать-плод и приводит к риску внутриутробного инфицирования.

Несмотря на многочисленные мировые научные исследования, посвященные установлению причин и механизмов развития хронической плацентарной недостаточности, в том числе при ЦМВ инфекции, отсутствует системный подход в обосновании патофизиологических механизмов нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока с позиций взаимосвязи общей и специфической иммунологической реактивности организма беременных с особенностями гормональной и вазоактивной регуляции. Не определены специфические влияния иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений на морфогенез и формирование сосудистого русла плаценты при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Таким образом, исследование молекулярных механизмов развития хронической плацентарной недостаточности имеет не только высокую фундаментальную актуальность, но и прикладную значимость за счет возможности использования полученных результатов исследования для прогнозирования тяжести плацентарных нарушений у беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией.

Связь 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 диссертации

Новизна диссертационной работы обусловлена полученными автором новыми теоретическими данными, расширяющими представление о иммуно-гормональных и вазоактивных механизмах развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции. Доказана взаимосвязь между уровнем

титров анти-IgG к ЦМВ и степенью тяжести хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Впервые показано, что неспецифические системные (IgA, IgM, IgG) и локальные (sIgA) иммунные реакции у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности дисглобулинемии и метаболического дисбаланса. Впервые определена патогенетическая значимость обострения ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в развитии системной и местной провоспалительной цитокинемии (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6), пролонгирующей воспаление и развитие дисциркуляторных расстройств фетоплацентарного комплекса. Впервые установлен значимый вклад эндотелий-зависимых (эндотелин 1, NO $_2$ ⁻) и гормон-опосредованных (эстриол, прогестерон, ДЭАС, кортизол) механизмов в развитии нарушений структурной организации плаценты и маточно-плацентарных сосудов у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Впервые выявлена связь иммуно-гормонального дисбаланса и нарушений вазоактивной регуляции при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с прогрессирующим нарушением формирования фетоплацентарного комплекса. Определены эхографические признаки нарушений фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, которые характеризуются при компенсированном состоянии развитием амнионита и плацентита, при субкомпенсации – инфекционными фетопатиями (пиелозктазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержкой роста плода. Морфологические критерии нарушения плаценты при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности инволютивно-дистрофических, дисциркуляторных и воспалительных процессов, а также нарушений созревания хориона (артериит, флебит, тромбоз и кальцификация сосудов хориальной пластины плаценты, незрелость промежуточных ворсин, повышение количества бессосудистых и аваскулярных терминальных ворсин, объемной плотности

стромы и диаметра терминальных ворсин, количества синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран, площади межворсинчатого фибриноида, снижение площади синцитиотрофобласта, фибриноидного изменения стромы терминальных ворсин). Впервые установлена связь уровня титров анти-IgG к ЦМВ у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с риском развития осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных (ишемия головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, синдром дыхательных расстройств, неонатальная желтуха, тимомегалия). Впервые с помощью дискриминантного анализа разработаны и предложены к применению в профильных медицинских учреждениях прогностические модели, основанные на использовании иммуно-гормональных и вазоактивных предикторов (IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по степени тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности. Научная новизна исследования подтверждена 3 патентами на изобретения РФ (Патент РФ №2728679, Патент РФ №2730989, Патент РФ № 2733168).

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Теоретическое значение работы определяется полученными в ходе диссертационного исследования новыми знаниями, расширяющими представление об иммунных, гормональных, ультразвуковых и морфологических изменениях в плаценте и в организме женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, и их значимости в развитии хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Разработаны способы прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности, хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности и хориоамнионита у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Материалы диссертации внедрены в структурные научные подразделения и

отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», в отделения Перинатального центра ГАУЗ АО «Амурской областной клинической больницы», а также в учебный процесс на кафедре физиологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России и кафедре акушерства и гинекологии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность результатов исследования определяется соответствием дизайна работы критериям доказательной медицины, а также достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования женщин во втором и в третьем триместрах беременности. Проведение клинических, иммунологических и функциональных методов исследования осуществлялось на сертифицированном оборудовании, а обработка полученных данных была адекватна поставленным задачам и используемым методам статистического анализа. Диссертация имеет классическое строение, построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными автором данными. Идея работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Показано качественное или количественное совпадение показателей, полученных автором с результатами независимых источников по данной проблеме. При анализе глав диссертации отмечается внутреннее единство, которое документируется последовательным планом 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 Горикова И.Н. изложена на 242 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 299 авторов, из них 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 таблицами, 33 рисунками.

Классический стиль диссертации, подтверждается глубоким анализом полученных результатов, построением аргументированных выводов и практических рекомендаций. Цель работы изложена чётко и соответствует решаемой проблеме: раскрытию патофизиологических механизмов и установлению молекулярных предикторов иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений фетоплацентарного комплекса для прогноза развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции. Для достижения поставленной цели последовательно решались 8 задач, которые соответствуют выводам.

В первой главе «Обзор литературы» автором выделяются 6 частей. Они отражают иммуно-гормональные и инфекционные, эндотелиальные, гемодинамические и эхоструктурные причины формирования хронической плацентарной недостаточности; морфологические особенности плаценты и сосудистого русла, а также маркеры внутриутробного инфицирования и фетальной иммунной реакции на антигенную стимуляцию при обострении ЦМВ инфекции у беременных. Автором тщательно проанализированы имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе сведения по выбранной теме.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно представлена организация и дизайн исследования. При решении поставленных задач были обследованы 200 женщин в динамике второго и третьего триместров беременности с применением современных иммунологических, функциональных, ультразвуковых и клинических методов. Для анализа полученных научных результатов использовались современные статистические методы исследования.

В третьей главе дается подробная характеристика нарушения специфического и неспецифического гуморального и клеточного иммунного ответа; показана динамика изменения концентрации цитокинов, вазоактивных медиаторов крови, гормонов, показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также эхоструктурных особенностей фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Четвертая глава включает описание ключевых изменений локального синтеза гормонов и цитокинов (в экстрактах плаценты), а также гистологических и гистометрических параметров органа и его кровеносных сосудов при хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

В пятой главе раскрываются особенности воспалительной реакции плода и его эндотелий-зависимой вазоконстрикторной реакции при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, приводящей к развитию компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Ретроспективно оценивается состояние здоровья новорожденных и их цитокиновый статус от матерей с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и последующим развитием хронической плацентарной недостаточности. Впервые обнаружено, что при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, низкий уровень анти-IgG к ЦМВ в периферической крови и повышение показателей TNF- α , IL-6 и эндотелина 1 в крови пуповины новорожденных сопряжены с высоким риском развития церебральной ишемии головного мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний, синдрома дыхательных расстройств, неонатальной желтухи и тимомегалии. Развитие компенсированной формы хронической плацентарной недостаточности при высоких титрах антител в периферической крови и повышении показателей цитокинов в крови пуповины в значительной степени ассоциировано с риском церебральной ишемии головного мозга у

новорожденных, обнаруженной при ретроспективном анализе их заболеваемости в раннем неонатальном возрасте.

Шестая глава посвящена поиску молекулярных предикторов хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Для поиска предикторов и построения прогностической модели использовался многомерный пошаговый дискриминантный и ROC- анализ. Таким образом, доказано, что определение содержания IgM, ЦИК, IL-1 β , TNF- α и IL-4, кортизола, прогестерона, эндотелина 1 и NO²-в периферической крови может быть использовано в качестве молекулярных предикторов для выделения групп риска по осложненному течению беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

В заключении рассматриваются патогенетические взаимосвязи между напряженностью противовирусного иммунитета (титры антител IgG к ЦМВ), маркерами неспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа, медиаторами вазодилатации и вазоконстрикции, доплерометрическими параметрами, морфологическими плацентарными факторами, а также маркерами фетального воспалительного ответа. Обращает на себя внимание последовательность и аргументированность суждения соискателя. Полученные научные факты рассматриваются Гориковым И.Н. критично и с различных ракурсов. Основная часть заключения раскрывает ключевые патофизиологические механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции. Они в общем виде представлены в виде концептуальной схемы.

По результатам проведенного исследования автором было сделано 8 выводов и даны практические рекомендации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 50 научных статей, из них 22 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов,

рекомендованных ВАК РФ, 3 патента РФ на изобретение. 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 И.Н. Горикова нет. Тем не менее, отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым задать уточняющие вопросы:

1. Каковы механизмы стимуляции образования специфических антител IgG к ЦМВ и неспецифических иммуноглобулинов (IgG) при развитии хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности?
2. Что определяет особенности цитокин-гормональных отношений при обострении ЦМВ инфекции, инициирующей формирование хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести?
3. Каковы особенности межсистемных иммуно-гормональных связей при развитии хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

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

Заключение

Диссертационная работа Игоря Николаевича Горикова «Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является оригинальным, законченным научным трудом. Диссертация полностью 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, Гориков Игорь Николаевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсуждён на расширенном заседании отдела охраны репродуктивного здоровья и лаборатории патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Протокол № 8 от «_23_» _сентября_ 2022 г.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
гинекологической эндокринологии
ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, д.м.н.

 И.Н. Данусевич

Подпись

И.Н. Данусевич заверяю

Подпись *И. Н. Данусевич*
удостоверяю
Начальник отдела
кадров *М. А. Масарова*



Адрес: 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Тел. 8 (3952) 20-73-67; 8 (3952) 24-68-21. E-mail: irinaemails@gmail.com. Web-сайт: <https://www.health-family.ru>.