

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Надеева Александра Петровича, на диссертационную работу Горикова Игоря Николаевича «Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности 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 ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность темы исследования**

Инфицированность цитомегаловирусом достигает 70-98% женщин репродуктивного возраста, при этом у беременных женщин может произойти обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на фоне иммуносупрессии и изменения гормонального статуса. Высокий уровень антител к цитомегаловирусам в первом триместре беременности снижает риск внутриутробного инфицирования, тогда как во втором и в третьем триместре такой закономерности не выявлено. После 20-й недели беременности обострение хронической ЦМВИ проявляется антигенной стимуляцией иммуноцитов и эндотелиоцитов, активация которых нарушает вазоактивно-вазопрессорные механизмы регуляции кровотока в маточной, пуповинной и фетальной средней мозговой артериях, а также развитие кровеносных сосудов плаценты, что ведет к повышению проницаемости гематоплацентарного барьера, созданию условий для внутриутробного инфицирования, развития инфекционных фетопатий, задержке развития

плода и инфекционной патологии у новорожденных, что еще раз доказывает важность изучения патогенеза хронической ЦМВИ у серопозитивных беременных женщин и влияния обострения на развитие акушерских осложнений, в том числе хронической плацентарной недостаточности (ХПН), повышающей риск внутриутробного инфицирования и развития инфекционных фетопатий.

До настоящего времени в научной литературе остается недостаточно данных о механизмах развития ХПН у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности. При этом не установлено значение уровня анти-IgG к цитомегаловирусам в динамике инфекционного заболевания во второй половине беременности в нарушении местных и системных иммуновоспалительных процессов, гормональной системы, вазоактивной регуляции маточно-плацентарно-плодового кровотока. Также требуется проведение анализа сравнительной характеристики морфологического строения плаценты и ее сосудистого русла при локальном и системном изменении иммунных и гормональных факторов на рост и дифференцировку структур плаценты у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

В этой связи, важное научное и практическое значение имеет выявление молекулярных предикторов формирования ХПН при ЦМВИ с позиций нарушения иммуно-гормональной и вазоактивной регуляции процессов развития хориального дерева, его стромы и ангиогенеза в плаценте, а также маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики.

Таким образом, диссертационное исследование, проведенное И.Н. Гориковым, является, несомненно, актуальным и своевременным.

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

## **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационной работы оригинальны и отличаются несомненной научной новизной основных выводов и результатов исследования. В ходе выполнения работы И.Н. Гориковым получены новые теоретические данные, расширяющие представление об иммуно-гормональных и вазоактивных механизмах развития ХПН при ЦМВИ. Доказана взаимосвязь между уровнем титров анти-IgG к цитомегаловирусам и степенью тяжести ХПН у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

Впервые показано, что неспецифические системные (IgA, IgM, IgG) и локальные (sIgA) иммунные реакции у беременных женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности дисглобулинемии и метаболического дисбаланса.

Впервые определена патогенетическая значимость обострения ЦМВИ во втором триместре беременности в развитии системной и местной провоспалительной цитокинемии (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), пролонгирующей воспаление и развитие дисциркуляторных расстройств фетоплацентарного комплекса.

Впервые установлен значимый вклад эндотелий-зависимых (эндотелин 1, NO<sup>2-</sup>) и гормон-опосредованных (эстриол, прогестерон, ДЭАС, кортизол) механизмов в развитии нарушений структурной организации плаценты и маточно-плацентарных сосудов у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

Впервые выявлена связь иммуно-гормонального дисбаланса и нарушений вазоактивной регуляции при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности с прогрессирующим нарушением формирования фетоплацентарного комплекса.

Определены эхографические признаки нарушений фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности, которые характеризуются при компенсированном состоянии развитием амнионита и плацентита, при субкомпенсации – инфекционными фетопатиями (пиелоктазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержкой внутриутробного развития плода.

Морфологические критерии нарушения плаценты при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности инволютивно-дистрофических (площади межворсинчатого фибриноида, снижение площади синцитиотрофобласта, фибриноидного изменения стромы терминальных ворсин), дисциркуляторных и воспалительных процессов ((артериит, флебит, тромбоз и кальцификация сосудов хориальной пластины плаценты), а также нарушений созревания хориона (незрелость промежуточных ворсин, повышение количества бессосудистых и аваскулярных терминальных ворсин), состоянием компенсаторных процессов (объемной плотности стромы и диаметра терминальных ворсин, количества синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран).

Впервые установлена связь уровня титров анти-IgG к цитомегаловирусам у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности с риском развития осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных (ишемия головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, синдром дыхательного расстройства, неонатальная желтуха, тимомегалии).

Впервые с помощью дискриминантного анализа разработаны и предложены к применению в профильных медицинских учреждениях прогностические модели, основанные на использовании иммуногормональных и вазоактивных предикторов (IgM, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) в комплексном диагностическом

мониторинге беременных женщин с ЦМВИ для выделения групп риска по степени тяжести проявлений ХПН.

Научная новизна исследования подтверждена 3 патентами на изобретения РФ.

На защиту диссертации выносятся пять положений, которые достаточно убедительны и вытекают из полученных автором результатов исследования. Результаты научного исследования Горикова И.Н. и современные статистические методы исследования раскрывают ключевые патофизиологические механизмы развития хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

В научной работе используется проспективный и ретроспективный анализ, позволяющий установить значимость напряженности специфического гуморального противовирусного иммунитета в изменении иммуно-гормональных и вазоактивных механизмов регуляции гемодинамики, роста и дифференцировки ворсин хориона, определяющих формирование ХПН. Вышеуказанный методический подход иллюстрирует фундаментальное и практическое значение диссертационного исследования.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационной работы И.Н. Горикова обладают высокой теоретической и практической значимостью и вносят существенный вклад в изучение патофизиологических механизмов развития ХПН у беременных женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности. Определена патогенетическая значимость нарушений специфического и неспецифического гуморального иммунного ответа, выраженности цитокинемии и гормонального дисбаланса в развитии тяжести проявлений ХПН при ЦМВИ.

Несомненную практическую значимость имеют разработанные способы прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ № 2728679), хронической

субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ № 2730989) и хориоамнионита у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности (Патент РФ № 2733168). Материалы диссертационного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных подразделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», в отделение вспомогательных репродуктивных технологий Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», в учебный процесс в отделе образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в лекционный курс и практические занятия на кафедре физиологии и патофизиологии и кафедре акушерства и гинекологии.

Перспективность исследования заключается в расширении представления о механизмах формирования ХПН при ЦМВИ. Новизна и практическая значимость работы свидетельствуют о научной ценности диссертационной работы.

**Достоверность полученных результатов. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация изложена на 242 страницах и имеет традиционный план: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты исследования в работе иллюстрируются 44 рисунками и микрофотографиями, 33 таблицами. В список литературы включены 299 источников, из них 149 зарубежных.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения, поскольку в основе работы лежит достаточный объем материала, включающем 200 беременных женщин, разделенных на группы с хронической ЦМВИ (основная группа) и ее отсутствием (группа сравнения), и корректной статистической обработкой данных. В работе использован комплекс современных, информативных и широко апробированных методов, соответствующих цели и задачам исследования. В целом диссертационное исследование соответствует критерию внутреннего единства. Исследование является актуальным и четко спланированным.

Во «Введении» автором обоснованы актуальность, цель работы, задачи исследования, основные положения, которые выносятся на защиту, а также данные об апробации и внедрении результатов диссертации в практику.

В главе «Обзор литературы» представлены сведения об иммуногормональных и инфекционных причинах формирования ХПН, роли эндотелиальной патологии в развитии плацентарной недостаточности, особенностях кровообращения и экоструктуры фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. Автор на основании обзора научной литературы показал морфофункциональное состояние плаценты и её кровеносных сосудов при плацентарной недостаточности; представил ультразвуковые, молекулярно-генетические и иммунологические маркеры внутриутробного инфицирования, а также продемонстрировал особенности антенатального иммунного ответа при внутриутробной инфекции плода. Таким образом, при анализе научной литературы по патофизиологическим основам развития плацентарной недостаточности при ЦМВИ автор подошел с позиции морфофункциональной оценки системы мать – плацента – плод.

Во 2-й главе «Материал и методы исследования» дается характеристика контингента лиц, включенных в научное исследование (200 беременных женщин), а также используемых в работе клинических, иммунологических, гормональных, функциональных, морфологических (гистологических и

морфометрических) и статистических методов исследования. Отмечается четкое соответствие методического обеспечения и поставленных задач.

В 3-й главе раскрыто значение роста напряженности специфического гуморального иммунитета в нарушении неспецифического гуморального и клеточного иммунного ответа, а также в развитии цитокинемии. Автором дана характеристика вазодилатационного и вазоконстрикторного звена, гормонального статуса, представлены изменения сосудистого сопротивления в маточных, пуповинной и средней мозговой артериях, а также эхографические признаки формирующейся хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с острой фазой хронической ЦМВИ и в период ремиссии инфекционного заболевания.

В 4-й главе у пациенток с обострением ЦМВИ, ассоциированной с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, установлена связь с локальными нарушениями синтеза цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-4, а также выработкой эстриола, прогестерона, кортизола и характерных органометрических, гистометрических и гистохимических изменений в плаценте. Показано, что при развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявляются более высокие показатели TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и кортизола, а также низкие показатели эстриола и ДЭАС в отличие от компенсированных нарушений. Автором обнаружены различной степени выраженности инволютивно-деструктивные, дисциркуляторные и воспалительные изменения в плаценте, которые проявляются в нарушении созревания ворсин, появлении бессосудистых ворсин, увеличении фибриноида в строме и вокруг ворсинок, диаметра терминальных ворсин на фоне снижения компенсаторных процессов - синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран и удельного объема синцитиотрофобласта.

В 5-й главе дается характеристика иммунных механизмов, оказывающих значимое влияние на состояние здоровья новорожденных. У новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением ЦМВИ и



хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью у их матерей, в сыворотке крови из вены пуповины регистрируются более высокие значения провоспалительных цитокинов вазоконстрикторного действия по сравнению с таковыми в контрольной группе и при компенсированной форме плацентарных нарушений.

Доказано, что у новорожденных от матерей с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью низкие титры антител IgG к цитомегаловирусам связаны с высоким риском развития в раннем неонатальном возрасте ишемии головного мозга, внутрижелудочковых геморрагий, респираторного дистресс-синдрома, неонатальной желтухи и тимомегалии.

В 6-й главе дается анализ молекулярных предикторов развития хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности, обусловленной острой фазой хронической ЦМВИ, перенесенной во втором триместре гестации.

Продемонстрирована возможность использования молекулярных предикторов в мониторинге беременных с ЦМВИ. При поиске предикторов построения модели прогноза использовался пошаговый дискриминантный и ROC анализ. Доказана важная роль оценки концентрации IgM, ЦИК, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-4, кортизола, прогестерона, эндотелина 1 и NO<sup>2</sup>-в периферической крови при выявлении групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести. Ключевые звенья патогенеза ХПН различной степени тяжести представлены соискателем в виде концептуальной схемы.

В «Заключении» Гориков И.Н. описал характер взаимосвязи напряженности специфического противовирусного иммунитета (IgG к цитомегаловирусам), определяющего изменения неспецифического гуморального и клеточного иммунитета, вазоактивных и гормональных механизмов регуляции кровотока в маточных, пуповинной и средней мозговой артериях, с гистометрическими показателями, локальным синтезом

цитокинов и гормонов. Автором дано обоснование реакции иммунного ответа при обострении ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности, осложненной хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. Автором на основании полученных результатов исследования разработана концептуальная схема патогенеза ХПН при ЦМВИ.

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации автора являются актуальными и соответствуют результатам диссертации, внедрены в работу профильных медицинских учреждений.

Основные положения диссертации были доложены соискателем на регионарных, всероссийских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертационной работы Гориков И.Н. имеет 50 работ, из них 22 - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 патента РФ на изобретение.

Автореферат Горикова И.Н. полностью соответствует диссертации и отражает основные этапы научного исследования.

Однако к автору имеются некоторые дискуссионные вопросы:

1. Имеют ли выявленные морфологические изменения в плаценте у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре специфический характер?

2. Какова частота и проявления воспалительных изменений в плаценте, и как они взаимосвязаны с развитием хронической плацентарной недостаточности при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности?

3. Какие иммунные механизмы являются ведущими и ведут к повреждению фетоплацентарного комплекса в динамике инфекционного процесса при обострении ЦМВИ?

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

Разработанные прогностические молекулярные предикторы (IgM, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) могут быть использованы в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВИ для выделения групп риска по развитию ХПН и рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения для прогнозирования хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности и хориоамнионита у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

## **Заключение**


Диссертационное исследование Горикова Игоря Николаевича «Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором комплексных исследований решена актуальная проблема - разработаны патофизиологические механизмы и установлены молекулярные предикторы иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений фетоплацентарного комплекса для прогноза развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВИ, которые могут быть использованы для выделения групп риска по развитию ХПН с целью оказания своевременных лечебных мероприятий. Полученные теоретические знания в области иммуно-гормональных и вазоактивных механизмов нарушения формирования плаценты и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности соответствуют требованиям к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842

от 24.09.13 (с изменениями), а ее автор заслуживает ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической анатомии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения высшего образования  
«Новосибирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



 А.П. Надеев

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

Тел./факс (383) 2-223204 E-mail: [rectorngmu@yandex.ru](mailto:rectorngmu@yandex.ru) Сайт:  
<http://www.ngmu.ru>

Подпись д-ра мед. наук,  
Надеева Александра Петровича  
заверяю  
начальник отдела кадров

«15» 09 2022 г.



 / Кох О.А./