

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, и.о. проректора по научной и международной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сазоновой Елены Николаевны, 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 диссертации не вызывает сомнений, поскольку проблема неблагоприятного течения пренатального периода развития вследствие хронической плацентарной недостаточности остается одной из самых приоритетных в медицинской науке. Интерес к теме определяется ее высоким медикосоциальным значением. Цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию называют «убиквитарной», из-за ее повсеместного распространения. Частота выявления антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста в разных странах варьирует от 40 до 100% . В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота выявления маркеров ЦМВ инфекции у женщин достигает 55-88%. После 30 лет инфицированы 98% пациенток. Среди родившихся живыми, 0,2-2,2% детей внутриутробно инфицированы ЦМВ.

Показано, что хроническая ЦМВ инфекция является одной из причин фетопатий и врожденных пороков развития, связанных с альтеративно-пролиферативными процессами в относительно сформированных органах плода во втором и третьем триместрах беременности, задержке внутриутробного

развития, рождению недоношенных детей с признаками инфекционного процесса. Развитие этих нарушений часто связывают с прямым тератогенным действием ЦМВ на ткани плода, а также формируемыми вторично иммуно-метаболическими сдвигами, вызывающими и поддерживающими местные воспалительные реакции в плаценте. Однако в мировой научной литературе нет исчерпывающих данных о механизмах развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции, роли в патогенезе местных и системных иммуно-воспалительных процессов, реакций стресс-лимитирующих и стресс-реализующих гормональных систем, а также регуляции маточно-плацентарно-плодового кровотока. Отсутствует сравнительная характеристика структурной организации плаценты и ее сосудистого русла в аспекте развития иммунной реактивности организма женщин и степени выраженности компенсаторных реакций фетоплацентарной системы при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Таким образом, актуальными остаются вопросы патофизиологических механизмов хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции с позиций нарушения иммуно-гормональной и вазоактивной регуляции формирования плаценты и маточно-плацентарно-плодового кровотока для выделения групп риска по развитию осложнений беременности.

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 И.Н. Горикова 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 исследования. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов проводимого исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке научных публикаций по теме выполняемой работы, а также в оформлении текста диссертационного исследования.

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности. Методы исследования адекватны поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой полученных результатов.

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 50 печатных работ, из них 22 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 патента на изобретение.

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

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы

Можно констатировать, что автором впервые установлены факты, которые имеют важное научное значение для патофизиологии плацентарной недостаточности инфекционного генеза. В трех патентах РФ отражены критерии прогнозирования хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности, а также хориоамнионита, ассоциированных с обострением ЦМВ инфекции у женщин во втором триместре гестации.

Показано, что обострение ЦМВ инфекции у женщин во втором триместре беременности проявляется разнонаправленными изменениями специфического гуморального иммунного ответа. Неспецифические иммунные реакции у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью характеризуются

развитием различной степени выраженности дисиммуноглобулинемии и метаболического дисбаланса. Выявленные прямые корреляции между эндотелином-1 и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, ФНО-альфа) свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции на фоне системного воспаления.

Обнаружено, что при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре гестации и с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью диагностируются более выраженные изменения в местном и системном воспалительном ответе, чем при компенсированной форме нарушений, проанализировано содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Доказано, что при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности прогностически значимы в плане дальнейшего развития хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выраженные изменения в гормональном статусе и механизмах вазодилатации фетоплацентарного комплекса, повышенное содержание в периферической крови маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1.

При обострении ЦМВ инфекции у женщин во втором триместре беременности, сопряженным с прогрессирующим нарушением морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, эхографически выявляются признаки различной степени выраженности амнионита и плацентита, а в состоянии субкомпенсации отмечается увеличение частоты инфекционных фетопатий (пиелоектазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержки роста плода.

Установлено, что при обострении ЦМВ инфекции у женщин во втором триместре гестации наблюдается прогрессирующее нарушение основных адаптивных и компенсаторных механизмов, определяющих степень выраженности изменений структурной организации плаценты и дисциркуляторных расстройств, которые проявляются развитием изолированных нарушений маточно-плацентарного кровотока (IA степень, хроническая компенсированная плацентарная недостаточность) и сочетанными нарушениями

маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность).

Впервые обнаружено, что изменение органомерических и морфологических показателей плаценты зависит от формируемого при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре гестации дисбаланса иммуногормональной и вазоактивной систем и характеризуется увеличением степени выраженности инволютивно-дистрофических, дисциркуляторных, воспалительных процессов и нарушений созревания ворсин хориона, которые проявляются в развитии артериита, флебита, тромбоза и кальцификации сосудов хориальной пластинки плаценты, увеличении количества незрелых промежуточных ворсин, бессосудистых и терминальных ворсин, объемной плотности стромы и диаметра терминальных ворсин, площади межворсинчатого фибриноида на фоне снижения синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран и площади синцитиотрофобласта терминальных ворсин. Структурные изменения в плаценте при ЦМВ инфекции способствуют падению адаптивных механизмов регуляции у плода с развитием патологических изменений в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

Впервые обнаружено, что при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, обусловленной обострением ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, 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.

Гориковым И.Н. на основании полученных фактов и их анализа обнаружены закономерности развития хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести в изучаемых группах женщин при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и в динамике инфекционного процесса при ремиссии заболевания. При проведении с помощью многофакторного анализа и ROC-анализов прогнозных расчетов доказана возможность использования

определения предикторов IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелина 1, прогестерона, кортизола в периферической крови в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

Несмотря на фундаментальность настоящей работы, она предполагает использование результатов исследования в клинической медицине. В частности, разработанная автором модель прогноза, позволяет установить предрасположенность к развитию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, а также к развитию перинатальной патологии.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 242 страницах и написана в традиционном плане: введение, обзор литературы, описания объектов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование иллюстрируется 44 рисунками и 33 таблицами, с хорошим дизайном. Список литературы представлен 299 источниками, из них 149 иностранные авторы.

В главе обзор литературы выделяются 6 частей, в которых раскрываются: иммуно-гормональные и инфекционные причины формирования хронической плацентарной недостаточности; роль эндотелиальной патологии в развитии плацентарной недостаточности; особенности кровообращения и экоструктуры фетоплацентарного комплекса; морфофункциональное состояние плаценты и её кровеносных сосудов; ультразвуковые, молекулярно-генетические и иммунологические маркеры внутриутробного инфицирования; особенности антенатального иммунного ответа при внутриутробной инфекции плода. Принципиальных замечаний к содержанию этой главы не имею.

Во второй главе диссертации дается детальная характеристика объектов и используемых автором методов исследования. Следует отметить, что представленная работа выполнена с помощью современных методических

приемов, обеспечивающих исследование патофизиологических механизмов, а используемые Гориковым И.Н. в диссертации статистические методы исследования адекватны и достаточно часто применяются при обработке научных данных.

Третья глава посвящена оценке нарушения специфического и неспецифического гуморального иммунного ответа, системного воспалительного ответа, содержания вазоактивных медиаторов крови, изменения гормонального профиля, показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока, ультразвуковых показателей фетоплацентарного комплекса во втором триместре гестации и с клинической реализацией хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности. К этим разделам диссертации принципиальных замечаний нет.

Четвертая глава содержит результаты собственных исследований, посвященных локальным нарушениям синтеза гормонов и цитокинов (в экстрактах плаценты), а также морфологических изменений органа и его кровеносного русла при хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин, перенесших обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Пятая глава посвящена участию в патогенезе хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин в третьем триместре беременности фетального воспалительного ответа и эндотелинзависимой вазоконстрикции у их потомства с антенатальным анамнезом, отягощенном обострением ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре беременности. Дается ретроспективная оценка состояния здоровья новорожденных и цитокинового статуса их пуповинной крови при обострении ЦМВ инфекции у их матерей в период беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью. 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 у

новорожденных, обнаруженной при ретроспективном анализе их заболеваемости в раннем неонатальном возрасте. Принципиальных замечаний к 5-й главе нет.

В шестой главе автором выделяются молекулярные предикторы в прогнозе хронической плацентарной недостаточности у женщин с ЦМВ инфекцией во втором триместре беременности. Для поиска предикторов и построения прогнозной модели используется многофакторный 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.

В заключении, представленном на 52 страницах, соискателем с позиций причинно-следственных отношений раскрываются патогенетические взаимосвязи между ростом титров антител IgG к ЦМВ, реакцией неспецифического звена клеточного и гуморального иммунитета, вазодилатационно-возоконстрикторными и гемодинамическими показателями; морфологическими плацентарными факторами, а также маркерами фетального воспалительного ответа. Основная часть обсуждения посвящена патогенетическим механизмам формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции, которые в общем виде представлены в концептуальной схеме. В целом, результаты исследования свидетельствуют о высокой роли особенностей иммунной системы организма в характере течения инфекции: гиперергическое течение инфекции с накоплением провоспалительных цитокинов определяет течение заболевания в большей степени, чем непосредственное поражение вирусом. Формируется патогенетическая «ось»: цитокинемия – эндотелиопатия – плацентарная недостаточность. Особую актуальность изучение этого механизма приобрело в связи с новой коронавирусной инфекцией.

В выводы диссертационной работы научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам. Соискатель дает практические рекомендации, которые являются актуальными и соответствуют полученным

результатам, достоверность которых подтверждается статьями и патентами. Основные положения диссертационной работы были представлены на научно-практических, регионарных, всероссийских и международных конференциях.

Автореферат Горикова И.Н. соответствует тексту диссертации и отражает основные положения выполненной автором научной работы.

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют.

Имеются мелкие недочеты:

- 1) Использование неудачных терминов, не имеющих аналогов в литературе, возможно транслитерация англоязычных слов: «эндотелиоцитспрессия» (с. 27), «эндотелиоцитсудативный» (с. 40).
- 2) Не всегда удачное использование круговых диаграмм (рис. 4 и 5), некорректные данные на диаграмме (рис. 7).
- 3) Перечисление многочисленных коэффициентов корреляции в тексте затрудняет восприятие материала. Было бы лучше расположить их в виде таблицы.
- 4) Имеет место дублирование материала в тексте и диаграммах. В разделе «Заключение» представлен значительный блок раздела «Материалы и методы» и дублируется материал раздела «Результаты исследования», что вряд ли оправдано.

Однако представленные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

При изучении диссертации, в порядке дискуссии, к автору возник ряд вопросов:

1. В диссертационном исследовании установлена взаимосвязь показателей специфического гуморального иммунного ответа (титра анти-IgG) у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с последующим развитием хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Как Вы считаете, что является причиной выявленных закономерностей?

2. Какой вклад вносят выявленные нарушения иммуно-гормональной регуляции в повышение сосудистого сопротивления в пуповинной артерии при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности? Раскройте механизмы вазоконстрикции.

3. Анализировали ли Вы влияние специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии на выраженность плацентарной недостаточности?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации


Разработанные прогностические молекулярные предикторы (IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) могут быть использованы в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий. Могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения способы прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2728679), хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2730989) и хориоамнионита у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (Патент РФ № 2733168).

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 доктора наук, а ее автор, Гориков Игорь

Николаевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
и.о. проректора по научной и международной деятельности
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Дальневосточный
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации  Е.Н. Сазонова

ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровский край, г. Хабаровск, 680000

Тел: +7 (4212) 30-53-11, +7 (4212) 22-72-26

E-mail: rec@mail.fesmu.ru

Сайт: <http://www.fesmu.ru>

Подпись

д-ра мед. наук, Е.Н. Сазоновой заверяю

И.о. проректора по общим вопросам

«12» сентября 2022 г.



Д.И. Кравченко