

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» - обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Смирновой Ольги Валентиновны, 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 Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

### **Актуальность исследования**

Изучение механизмов формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции является одной из актуальных проблем патофизиологии. Теоретическая новизна и практическая значимость диссертации связаны с выявлением ключевых звеньев патогенеза хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Несмотря на известное значение иммуногормонального статуса и нарушения ангиогенеза плаценты в регуляции гемодинамических процессов при плацентарной дисфункции, актуальным является поиск новых вирус-иницированных механизмов регуляции системного и локального иммунного и гормонального ответа при формировании хронической плацентарной недостаточности цитомегаловирусной этиологии.

В связи с вышеизложенным, актуальность цели диссертации и задач, необходимых для её достижения, не вызывает сомнения.

**Научная новизна результатов исследования и выводов** диссертации не вызывает сомнения, а её главной составляющей является раскрытие механизмов формирования хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции. В диссертационной работе автором впервые показана 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), пролонгирующей воспаление и развитие дисциркуляторных расстройств фетоплацентарного комплекса. Впервые установлен значимый вклад эндотелий-зависимых (эндотелин 1, NO $_2^-$ ) 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 (пиелоектазия,



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). Автор, используя дискриминантный и ROC-анализ впервые показал значимость определения в сыворотке IgM, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, эндотелина 1, прогестерона, кортизола в моделировании хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести у больных с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Убедительным подтверждением вышеуказанному являются полученные соискателем 3 патентов на изобретения РФ.

На защиту диссертации выносятся пять положений, которые подтверждаются доказательной базой и вытекают из полученных научных фактов и установленных закономерностей, раскрывающих отдельные звенья патогенеза хронической плацентарной недостаточности. Используемые соискателем методы статистики являются адекватными для обработки научного материала. В научном исследовании используются современные

методические приемы, необходимые для раскрытия важнейших патофизиологических процессов в системе мать-плацента-плод. Диссертация имеет фундаментальный и прикладной аспекты, позволяющие с помощью разработанной модели выделять группы риска по формированию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности, обусловленной острой фазой хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

### **Структура диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру и представлена введением, обзором литературы, главой обзор литературы, главой материалы и методы исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы. Работа выполнена на 242 страницах, содержит 44 рисунка и 33 таблицы машинописного текста. Список литературы включает 299 источников, из них 150 отечественных и 149 иностранных авторов.

В первой главе автор анализирует имеющиеся в отечественной и иностранной литературе сведения и обсуждает современное состояние вопроса. Соискателем дано обоснование выбранной темы научного исследования, раскрывающего ключевые механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции. Обзор литературы написан профессионально и читается с интересом.

Вторая глава состоит из изложения дизайна исследования и детальной характеристики используемых Гориковым И.Н. методов. Следует отметить, что дизайн и объём проводимых исследований хорошо продуман и обоснован. Методические подходы адекватны поставленной автором цели и задачам научной работы. Это справедливо не только для использования автором современных молекулярно-генетических, иммунологических, гормональных, функциональных, ультразвуковых методов исследования, характеризующих системные компенсаторные реакции женского организма,



но и для проведения перспективных иммуно-гистометрических и гистохимических методов, позволяющих раскрыть локальные изменения фетоплацентарного комплекса при формировании хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

В третьей главе раскрывается значимость напряженности специфического противовирусного иммунитета (титров IgG к ЦМВ) в изменении неспецифического иммунного ответа. Дается оценка роли повреждения вазодилатационно-вазоконстрикторного и гормонального механизмов контроля гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Выделяются четкие эхографические признаки поражения фетоплацентарного комплекса у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, приводящие к формированию хронической плацентарной недостаточности. К этой главе диссертации замечаний не имею.

В четвертой главе показаны изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также гормонов (эстриол, прогестерон, кортизол и ДЭАС) в гомогенатах плаценты. Обнаружены нарушения гистометрических и гистохимических характеристик созревания, стромогенеза и формирования кровеносного русла ворсинчатого хориона, приводящие к развитию хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

В пятой главе раскрываются изменения титров антител IgG к ЦМВ, провоспалительных цитокинов и эндотелина 1 в пуповинной крови при хронической плацентарной недостаточности, инициированной обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Показана значимость степени тяжести хронической плацентарной недостаточности в нарушении состояния здоровья детей при рождении. Отмечается важная роль более низкого титра антител IgG к ЦМВ в периферической крови в росте

концентрации TNF- $\alpha$ , IL-6 и эндотелина 1, а также в развитии перинатальной патологии. Принципиальных замечаний к пятой главе нет.

В шестой главе соискателем выделяются основные предикторы развития хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Посредством использования дискриминантного и ROC-анализа автор разработал модель, позволяющую по изменению концентрации в периферической крови IgM, ЦИК, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-4, кортизола, прогестерона, эндотелина 1 и NO<sup>2-</sup> выделить группы риска по осложненному течению беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции.

Заключение диссертации состоит из анализа собственных исследований и их сопоставления с современными данными, представленными в современной отечественной и зарубежной литературе. Полученные Гориковым И.Н. результаты, изложенные в диссертации, согласуются с опубликованными клинико-иммунологическими, клинико-гормональными, функциональными и морфологическими данными. Автор критично оценивает полученные фактические материалы, используя для их детального анализа современные методы статистического исследования. Это обеспечивает раскрытие ключевых звеньев патогенеза хронической плацентарной недостаточности цитомегаловирусной этиологии, которые иллюстрируются в виде концептуальной схемы. Замечаний к этой части диссертационной работы нет.

Выводы диссертации четко обоснованы и корректны, они соответствуют решаемым задачам. Рекомендации внедрения в учебный процесс и практическое здравоохранение даются Гориковым И.Н. на основании результатов научного исследования. Основные положения диссертационной работы были представлены автором на научных конференциях и симпозиумах. По теме диссертации Гориковым И.Н. опубликовано 50 работ,



из них 22 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 патента РФ на изобретение.

Автореферат Горикова И.Н. полностью отражает основные положения выполненной автором диссертационной научной работы. Он соответствует основным идеям и выводам диссертационной работы. Отсутствие принципиальных замечаний к диссертации позволяет дать ей положительную оценку. Автору диссертации необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, специфичны ли выявленные при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности иммуно-воспалительные и гормональные изменения фетоплацентарного комплекса? Обнаружена ли связь между системными и локальными проявлениями нарушений при ЦМВ инфекции?

2. Имеются исследования о более благоприятном течении инфекционного процесса у беременных женщин за счет повышения продукции эстрогенов во время беременности. Вами установлена гипозэстрогения. Как это влияет на иммуно-воспалительные процессы, во многом определяющие нарушение маточно-плацентарной гемодинамики и развитие плацентарных нарушений при 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, включать в разработку модульных дисциплин профильных кафедр ВУЗов, при обучении студентов, аспирантов и клинических ординаторов по направлению фундаментальной медицины – патологическая физиология.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Горикова Игоря Николаевича «Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомеаловирусной инфекции» является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения в области патофизиологических механизмов формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции, совокупность которых может квалифицироваться как новое достижение, что соответствует 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,  
заведующая лабораторией клинической  
патофизиологии Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Федеральный  
исследовательский центр «Красноярский научный  
центр Сибирского отделения Российской академии  
наук» - обособленное подразделение  
«Научно-исследовательский институт  
медицинских проблем Севера»



О.В. Смирнова

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г  
тел./факс (391): (391) 228-06-83 E-mail: [impn@impn.ru](mailto:impn@impn.ru) Сайт: <http://impn.ru>

Подпись д-ра мед. наук,  
Смирновой Ольги Валентиновны  
заверяю

руководитель группы кадров

«06» октября 2022 г.



О.И. Сусарева