

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник Управления научной политики
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»,

доктор физико-математических наук,
профессор Федянин Андрей Анатольевич



«8» апреля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Колобова Андрея Викторовича на тему «Закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационной работы. Диссертационная работа Колобова А.В. посвящена актуальной проблеме современной медицины – трансплацентарной передаче инфекций, в частности, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae. Актуальность проблемы внутриутробных инфекций в Российской Федерации определяется чёткой тенденцией к росту заболеваемости беременных женщин инфекциями, передающимися преимущественно половым путём, в частности, вызванными вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae. Доказана важная роль инфекционной патологии у беременных женщин в развитии хронической плацентарной недостаточности, оказывающей непосредственное неблагоприятное воздействие на состояние плода. При этом, отсутствуют данные о системном анализе взаимоотношений между клетками иммунной системы организма беременной женщины, эндотелием сосудистого русла, эндотелиальными и иными клетками плаценты при физиологическом развитии и осложнённом течении беременности, в частности – при вирусной патологии. В отечественной и мировой литературе работ посвященных инфекционной плацентологии практически нет.

Таким образом, представленная на отзыв работа Колобова Андрея Викторовича, посвящённая закономерностям морфогенеза поражений плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae, является современной и актуальной.

✓

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В представленной работе впервые в условиях ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*, на основании комплексного морфологического и иммуноморфологического исследования последов впервые в мировой литературе дана развернутая характеристика выявляемых структурных изменений, в частности установлены закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте. Впервые выявлены типы плацентарной недостаточности при поражениях, обусловленных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*. Определено, что в основе поражения последа при вирусных инфекциях лежат не только изменения, непосредственно связанные с патогеном, но и нарушения в процессах ангиогенеза, апоптоза и клеточной пролиферации. Выявлены морфологические маркеры повреждения клеток плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* и сформулированы критерии прогноза реализации вертикальной передачи возбудителей. Полученные данные показали различные механизмы передачи вирусов от матери к плоду и определили основные направления дальнейших исследований патогенеза трансплацентарной передачи инфекционных заболеваний. Впервые показано, что при ВИЧ-инфекции баланс ангиогенных факторов (VEGF, bFGF, CD31) и факторов, ингибирующих ангиогенез (TGF- β 1, Tsp-1), нарушается в пользу последних как в случаях внутриутробной ВИЧ-инфекции, так и при её отсутствии, что является причиной диссоциированного созревания ворсин и хронической недостаточности плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты представленной работы имеют высокую как теоретическую, так и практическую значимость. Показана возможность ориентировочного определения этиологии плацентита при скрининговом гистологическом исследовании. Изучены возможности дополнительных методов исследования для оценки риска вертикальной передачи инфекционных агентов. Показано, что при ВИЧ-инфекции у беременной женщины частицы вируса иммунодефицита человека выявляются в клетках плаценты во всех наблюдениях, однако вертикальная передача отмечается только при наличии предикторов. Доказано, что при ВИЧ-инфекции основную роль играет поражение синцитиокапиллярных мембран, которое подтверждено морфологическими изменениями в эндотелиоцитах, плацентарных макрофагах и результатами иммуногистохимического исследования, демонстрирующими преобладание экспрессии антиангиогенного фактора TGF- β 1. Установлено, что идентификация морфологических маркеров ангиогенеза и апоптоза в плацентах служит дополнительным критерием в оценке функционального состояния плаценты, позволяющим оценивать антенатальное развитие плода при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом). Определено, что локализация и степень выраженности структурных изменений плаценты позволяют оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента. Раскрытие закономерностей ангиогенеза и апоптоза при инфицировании вирусом им-

мунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом) позволило улучшить диагностику и расширить комплекс диагностических критериев инфекционного поражения плаценты и, в частности, вирус-зависимой плацентарной недостаточности. Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологии, патологической анатомии, акушерства, гинекологии и репродуктологии, практической работе патолого-анатомов, неонатологов, акушеров-гинекологов и инфекционистов.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Высокая степень достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций обеспечена репрезентативностью и достаточным объемом изученного материала, использованием широкого спектра традиционных методов исследования, адекватных решению поставленных задач, корректным применением современных статистических методов обработки полученных данных. В целом, описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствуют современным правилам представления результатов научного исследования. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы, строго соответствуют содержанию работы и логично вытекают из полученных результатов.

Основные положения научной работы представлены в виде докладов и обсуждены на многочисленных конгрессах, конференциях и съездах. По теме диссертации опубликовано 52 печатные работы, в том числе 21 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов. Полученные автором в ходе исследования результаты представляют интерес для патологической анатомии, акушерства и гинекологии, молекулярной биологии, неонатологии и позволяют сформулировать направления для дальнейших комплексных исследований.

Экономический эффект от внедрения будет определяться повышением качества диагностики плацентарной недостаточности и прогнозирования вероятности вертикальной передачи инфекционного агента, на которую можно воздействовать этиотропным лечением оппортунистических инфекций как во время подготовки женщины к беременности, так и в течение гестации.

Сформулированные в работе Колобова А.В. теоретические положения и результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологии, акушерства и гинекологии с курсом репродуктологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», практическую и научную деятельность лаборатории патоморфологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», научно-исследовательской лаборатории пато-

морфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдела эпидемиологии и отдела новых технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Личный вклад автора в проведённое исследование. Автор участвовал в исследовании на всех этапах работы, а именно: самостоятельно набирал материал, создавал электронную базу данных, проводил морфологический (макроскопический, гистологический, в том числе – иммуногистохимический) и морфометрический анализ, обобщение и статистическую обработку полученных результатов, сформулировал цель, задачи, выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), на современном этапе занимающейся решением проблем теории (общая и частная патология человека и животных) и практики (диагноз, эффективность лечения, прогноз заболевания, ятрогении и др.) медицины, в частности, областям исследования патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии (пункт 3), исследованию морфо- и танатогенеза заболеваний, причастности различных органных и тканевых систем к становлению основного заболевания (полиорганность патологии) и исходу его (пункт 4).

Рецензируемая работа выполнена и оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация лаконично изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала, включающего список таблиц и список рисунков, иллюстрирована 11 таблицами и 69 рисунками. Библиографический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

Название работы достаточно полно отражает суть диссертации. Во введении чётко отражена актуальность исследования, сделан акцент на нерешенных вопросах о роли ангиогенеза и апоптоза в формировании недостаточности плаценты при инфекционной патологии. Цель исследования сформулирована чётко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели работы. Формулировка научной новизны, теоретической и практической значимости и положений, выносимых на защиту, не вызывает никаких возражений.

Глава «Обзор литературы» отражает современные представления об исследованиях, посвященных морфогенезу плаценты как в норме, так и при инфекционной патологии, и дает полное представление о состоянии проблемы. Библиогра-

фический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

В главе «Материал и методы исследования» достаточно полно приведены критерии отбора плацент и изложены морфологический, в том числе – иммуногистохимический, методы исследования.

Глава «Результаты собственных исследований» включает описание полученных результатов, наглядно проиллюстрированные таблицами и рисунками.

В заключении приведено резюме проведённого исследования. Сформулированные выводы соответствуют целям и задачам научной работы, логично вытекают из результатов исследования.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы, содержит информативные рисунки и таблицы, оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 «Положения о присуждении ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Диссертация заслуживает положительной оценки, она подготовлена на должном научном и методическом уровне. Все поставленные задачи решены, цель исследования достигнута.

При проведении анализа полученных данных можно было расширить спектр использованных статистических методов, хотя выводы вполне обоснованы. Основные положения могли бы быть изложены с большей детализацией.

Заключение. Диссертационная работа Колобова Андрея Викторовича на тему «Закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, выполненная под руководством научного консультанта доктора медицинских наук, профессора Цинзерлинга Всеволода Александровича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной проблемы перинатальной патологии – трансплacentарной передачи инфекционных заболеваний, что имеет существенное значение для патологической анатомии, акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, проведённому объёму исследования, полученным результатам и сформулированным выводам диссертация в полной мере соответствует требованиям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г. и № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук,

а диссертант Колобов Андрей Викторович заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Отзыв подготовлен заведующим отделом клинической патологии МНОИ ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова доктором медицинских наук, доцентом Мальковым Павлом Георгиевичем (3.3.2. – Патологическая анатомия) и заведующей кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МНОИ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова доктором медицинских наук, профессором Паниной Ольгой Борисовной (3.1.4 – акушерство и гинекология).

Заведующий отделом клинической патологии
МНОИ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова
доктор медицинских наук, доцент
Мальков Павел Георгиевич

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
факультета фундаментальной медицины
МНОИ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова
доктор медицинских наук, профессор
Панина Ольга Борисовна

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета МНОИ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова (протокол № 2 от 26.03.2025).

Подписи доктора медицинских наук, доцента Малькова Павла Георгиевича, и доктора медицинских наук профессора Паниной Ольги Борисовны подтверждаю:

Ученый секретарь
факультета фундаментальной медицины
МНОИ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова
доктор медицинских наук, доцент
Щербакова Лия Ниязовна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
119234 Москва, Ленинские горы, д. 1
телефон: +7 (495) 939-10-00, e-mail: info@rector.msu.ru