

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Низяевой Натальи Викторовны на диссертационную работу Колобова Андрея Викторовича на тему «Закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема внутриутробных инфекций в Российской Федерации определяется чёткой тенденцией к росту заболеваемости беременных женщин инфекциями, передающимися преимущественно половым путём, в частности, вызванными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусами семейства герпеса. Исходя из этого, крайне актуальным является изучение патогенетических звеньев хронической плацентарной недостаточности при инфекционной патологии для оценки риска вертикальной передачи инфекционных агентов. В этой связи представленная на отзыв работа Колобова Андрея Викторовича, посвящённая закономерностям морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*, является своевременной и актуальной.

Научная новизна и достоверность полученных результатов

Несомненную научную ценность имеют впервые установленные на основании комплексного морфологического и иммуноморфологического исследования последов закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте в условиях ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*.

Автором было подчеркнуто, что структурные изменения плаценты при вирусных инфекциях не однотипны: при ВИЧ-инфекции преобладает плацентарно-мембранный вариант плацентарной недостаточности, при герпетической инфекции – трофобластный. При реализованной вертикальной передаче ВИЧ-инфекции в плацентах отмечается статистически значимое снижение экспрессии CD14.

В работе впервые показано, что при поражении вирусом иммунодефицита человека клеток ворсин плаценты наблюдается дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- β 1, Tsp-1 и снижения экспрессии FasL, что может являться патогенетической основой диссоциированного созревания ворсин и формирования хронической плацентарной недостаточности. При герпетической инфекции в клетках ворсин происходит угнетение проангиогенного фактора bFGF, усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1 и активация апоптоза. Основным патогенетическим фактором развития плацентарной недостаточности является характерная воспалительная реакция против возбудителя, индукция апоптоза в клетках-мишенях, заражённых вирусом.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом изученного с применением широкого спектра традиционных методов исследования материала с использованием современных статистических методов обработки полученных данных.

Оценка научно-практической значимости результатов исследования

Результаты представленной работы имеют высокую как теоретическую, так и практическую значимость. Сочетание морфологических методов исследования плаценты с современными молекулярно-биологическими методами дали возможность автору представить новые данные о закономерностях морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae.

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 иммунодефицита 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.

Автором определено, что морфогенез поражения плаценты и внеплацентарных оболочек при инфекционной патологии позволяет оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все полученные результаты, выводы и практические рекомендации логически обоснованы и опираются на конкретно сформулированную цель, которой стало установление закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae с адекватными цели задачами исследования. Методологический подход представляется грамотным для решения поставленных задач.

Выносимые на защиту основные научные положения достаточно полно способствуют раскрытию цели исследования и отражают содержание поставленных задач.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная 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 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.

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. Библиографический 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.

Структура диссертации традиционна, оформление корректно.

Основные положения диссертации всесторонне отражены в 52 печатных работах, в том числе – в 21 статье в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также доложены и обсуждены на многочисленных конгрессах, конференциях и съездах.

Содержание автореферата и опубликованных работ достаточно полно отражают материалы диссертации. Оформление автореферата соответствует требованиям п.25 «Положения о присуждении ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Замечания и вопросы

В ходе анализа диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. В порядке научной дискуссии предлагаю автору ответить на следующие вопросы:

- 1) Какие виды и механизмы плацентарной недостаточности имели место при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*?
- 2) У какой категории женщин чаще присутствовало инфицирование вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*? Связано ли это с социальным статусом женщины?

Заключение

Таким образом, диссертация 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 – трансплацентарной передачи инфекций.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, проведённому объёму исследования, полученным результатам 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.

Официальный оппонент
Заведующая лабораторией патологии репродукции
НИИ МЧ им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
доктор медицинских наук



Н.В. Низьева

Подпись доктора медицинских наук Низьевой Натальи Викторовны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, доцент



А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына,
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3,
e-mai.: morfolhum@mail.ru

Дата: «15» апреля 2025 г.