

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Павловой Татьяны Васильевны 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 исследования

Инфекции у беременных женщин являются важной причиной хронической плацентарной недостаточности, вследствие которой нарушается внутриутробное развитие плода. На сегодняшний день не удаётся полностью предотвратить вертикальную передачу инфекционного агента. В контексте трансплацентарной передачи инфекционных агентов научный интерес представляют механизмы формирования и выраженность плацентарной недостаточности. До сих пор не было проведено комплексного исследования, направленного на выяснение роли ангиогенеза и апоптоза в формировании недостаточности плаценты при инфекционной патологии, а взаимосвязь этих молекулярно-биологических факторов не имеет единого и четкого понимания, что, безусловно, делает актуальным научное исследование Колобова Андрея Викторовича, посвящённое изучению закономерностей морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования и

Научная новизна диссертационного исследования Колобова А.В. заключается в том, что впервые на основании комплексного морфологического и иммуноморфологического исследования последов установлены закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте в условиях ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*.

В работе было отмечено, 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.

Автором 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.

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.

Оценка степени обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Настоящее диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Обоснованность полученных в процессе исследования результатов не вызывает сомнения, базируется на конкретно сформулированной цели и поставленных задачах. Целью диссертационной работы стало установление закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*. В соответствии с целью Колобовым А.В. были логично сформулированы задачи исследования. Основные научные положения, выносимые на защиту, способствуют раскрытию содержания исследования и полностью отражают содержание поставленных задач.

Высокая степень достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций обеспечена репрезентативностью и достаточным объёмом изученного материала, использованием широкого спектра как традиционных, так и современных научных методов исследования, корректным применением статистических методов обработки полученных данных.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация Колобова А.В. 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, отличается высоким качеством и аккуратностью оформления, написана грамотным научным языком. Анализ полученных данных проводится по ходу изложения материала.

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.

Во введении автором изложена актуальность исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту. Формулировка не вызывает никаких возражений. Кроме того, приведены сведения об апробации полученных результатов.

В первой главе, обзоре литературы, представлены современные данные о морфогенезе плаценты человека как в норме, так и при инфекционной патологии. Содержание главы даёт полное представление о состоянии проблемы. Диссертантом чётко и понятно изложены пробелы в исследуемой теме, послужившие предпосылками для планирования и проведения научного исследования. Библиографический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

В главе «Материал и методы исследования» отражен грамотный подбор морфологического материала и адекватных методов исследования. В этой главе достаточно полно приведены критерии отбора плацентов и изложены морфологический, в том числе – иммуногистохимический, методы исследования.

В третьей главе, посвящённой результатам собственных исследований, приведено описание полученных результатов, наглядно проиллюстрированное таблицами и рисунками.

В заключении представлен полноценный анализ проведённого исследования в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных научных работ.

В целом, описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствуют современным правилам представления результатов научного исследования.

Выводы и практические рекомендации чётко сформулированы, достаточно полно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

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.

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

В целом диссертационная работа Колобова Андрея Викторовича на тему «Закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*» заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертации не имею. Имеются лишь отдельные неудачные выражения.

В рамках научной дискуссии и обсуждения работы считаю возможным задать вопросы:

1. Каковы различия функциональной роли макрофагов, экспрессирующих антигены CD14 и CD68 в плаценте?
2. Есть ли различия в поражениях плаценты, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии?

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 при научной консультантации доктора медицинских наук, профессора Цинзерлинга Всеволода Александровича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной проблемы перинатальной патологии – трансплацентарной передачи инфекций.

По своей 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 кафедрой гистологии, цитологии
и эмбриологии

ФГБОУ ВО «ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Т.В. Павлова

Подпись доктора медицинских наук профессора Павловой Татьяны Васильевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

В.Ф. Беженарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: 8 (812) 338-78-95,

e-mail: info@1spbgmu.ru

Дата: « 17 » апрель 2025 г.