

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Надеева Александра Петровича
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

Диссертационная работа А.В. Колобова посвящена важной проблеме современной медицины и репродуктологии – инфекционному поражению последа и связанному с ним патогенезу хронической плацентарной недостаточности, в частности, вызванной вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae. В структуре перинатальной летальности внутриутробная инфекция плода и новорожденного и неонатальный сепсис сохраняют ведущее место. В то же время распространение ВИЧ-инфекции и герпетической инфекции характеризуется неуклонным ростом, в том числе и у беременных женщин, что повышает риски развития внутриутробной инфекции плода и новорожденного. В то же время профилактика вертикальной передачи инфекционного агента от матери к плоду с поражением последнего остается, в целом, труднодостижимой. В числе причин распространенности инфекционного поражения плода и новорожденного является малоизученность роли ангиогенеза и апоптоза в формировании плацентарной недостаточности при инфекционной патологии, способствующей проникновению инфекта к плоду, и взаимосвязь этих молекулярно-клеточных факторов требует дополнительных исследований. Таким образом, важность проведенного исследования закономерностей морфогенеза поражения плаценты, вызванных вирусом иммунодефицита

человека и вирусами семейства *Herpesviridae*, не вызывает сомнений, является актуальным и своевременным, послужило закономерным основанием для проведения научного исследования А.В. Колобовым.

Научная новизна и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В диссертационном исследовании Колобова А.В. 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 исследовании впервые показано, что при поражении вирусом иммунодефицита человека клеток ворсин плаценты наблюдается дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии антиангиогенных факторов 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, инфицированных вирусом. В этой связи, автором установлено, что структурные изменения плаценты при вирусных инфекциях не однотипны: в условиях 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.

Степень достоверности результатов подтверждается объёмом выборки: автором проанализировано 12371 заключение исследованных последов (ретроспективное исследование) и проведено углубленное комплексное морфологическое исследование 239 последов с использованием широкого спектра как традиционных морфологических методов исследования (гистологический, иммуногистохимический), а также лабораторных и микробиологических методов, адекватных решению поставленных задач, с соблюдением принципов доказательной медицины и применением современных статистических методов обработки полученных данных.

Оценка теоретической и практической значимости результатов исследования

Полученные в результате исследования с использованием рутинных морфологических методов в сочетании с современными молекулярно-биологическими методами данные имеют высокую теоретическую и практическую значимость. В частности, автор сформулировал новые представления о закономерностях морфогенеза инфекционного поражения плаценты, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.

Также отмечена возможность ориентировочного определения этиологии плацентита при скрининговом гистологическом исследовании и обоснована необходимость применения дополнительных методов исследования, прежде всего – иммуногистохимического, для оценки риска вертикальной передачи инфекционных агентов.

Показано, что при ВИЧ-инфекции у беременной женщины экспрессия вируса иммунодефицита человека выявляется 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 показано, что морфогенез поражения плаценты и внеплацентарных оболочек при инфекционной патологии позволяет оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологии, патологической анатомии, акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинских университетов, а также в практической работе патологоанатомов, неонатологов, акушеров-гинекологов и инфекционистов.

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

Полученные в процессе исследования результаты обоснованы и не вызывают сомнения, базируются на адекватно сформулированной цели и конкретно 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. Методологический подход представляется грамотным и адекватным для решения поставленных задач. Основные научные положения, выносимые на защиту, способствуют раскрытию содержания исследования и полностью отражают содержание поставленных задач.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Колобова А.В. оформлена в традиционном стиле. Текст диссертации изложен на 183 страницах машинописного текста. Структура представлена введением, тремя главами, заключением, выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы исследования, списком сокращений, списком литературы и списком иллюстративного материала, включающим список таблиц и список рисунков. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 69 рисунками. Библиографический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

Во «Введении» убедительно и чётко сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту. Кроме того, приведены сведения об апробации полученных результатов.

Первая глава посвящена обзору литературы с современными представлениями о морфогенезе плаценты человека как в норме, так и при инфекционной патологии. Автором приведены результаты исследований, посвященных вопросам эпидемиологии инфекционного поражения плода и новорожденного, его место в структуре перинатальной смертности, механизмам внутриутробного инфицирования, путям передачи инфекционных агентов от матери к плоду, особенностям трансплацентарной передачи инфекционных агентов, что дает полное представление о состоянии проблемы инфекционного поражения последа и плода.

Во 2-й главе Колобов А.В. представил описание материала и методов исследования. В этой главе достаточно полно приведены критерии отбора плацент и выделены 3 группы: 1-я группа контрольная (78 наблюдений), 2-я группа включала плаценты от ВИЧ-инфицированных матерей, разделенная на две подгруппы (81 наблюдение); 3-я группа от матерей инфицированных вирусами герпеса простого и цитомегалдовirusами, в свою очередь разделенные на три подгруппы (80 наблюдений). Автором были обосновано применение целый ряд методов, включая морфологический, в том числе – иммуногистохимический, использованных для выполнения поставленных задач.

В 3-й главе «Результаты собственных исследований» изложены результаты проведенных исследований, которые наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками, качественными микрофотографиями: представлены результаты анамнестических, катамнестических исследований последов; проанализированы результаты морфологического и иммуногистохимического исследования последов при инфицировании вирусами иммунодефицита человека и герпес-вирусами. Для этого автором были изучена экспрессия проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31), и антиангиогенных факторов (TGF- β 1, Tsp1), маркера апоптоза FasL и макрофагального антигена CD14.

В «Заключении» наряду с полноценным анализом проведённого исследования в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных научных работ представлены различия патогенеза плацентарной недостаточности при инфицировании вирусами иммунодефицита человека (плацентарно-мембранный тип) и вирусами семейства *Herpesviridae* (трофобластный тип).

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

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, хорошо обоснованы, объективны и последовательны, соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Основные положения научной работы были представлены в виде докладов и обсуждены на многочисленных конгрессах, конференциях и съездах различного уровня, в том числе и международного.

Результаты исследования опубликованы в 52 печатных работах, в том числе – в 21 статье в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 «Положения о присуждении ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации диссертации, достаточно полно отражает суть и содержание работы, содержит информативные рисунки и таблицы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. Вместе с тем в порядке научной дискуссии и обсуждения работы имеются вопросы:

1. Имеется ли при ВИЧ-инфекции зависимость между степенью выраженности плацентарной недостаточности, временем инфицирования и вирусной нагрузкой?
2. Почему в группе плацент от ВИЧ-инфицированных матерей показатель экспрессии апоптоза был значительно меньшим, чем в группе контроля, хотя известна способность вируса иммунодефицита человека индуцировать апоптоз?
3. Автором выделены два типа плацентарной недостаточности при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*. Какие еще есть патогенетические типы плацентарной недостаточности и как они зависят от вида возбудителя?

Заключение

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 – установлены закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом

иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae, что имеет существенное значение для патологической анатомии.

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

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.П. Надеев

Подпись доктора медицинских наук Надеева Александра Петровича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



М.Ф. Осипенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Телефон: 8 (383) 222-32-04; e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Дата: « 23 » мая 2025 г.