«Утверждаю»
Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» академик РАН
_____ А.М. Дыгай
«7» декабря 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации об актуальности и научно-практической значимости диссертации Бабенко Ольги Петровна «Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы. В структуре акушерской патологии при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции у беременных преобладают неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, многоводие. При этом плацентарная недостаточность встречается у каждой четвертой серопозитивной беременной. Высокий риск осложнений беременности и развития патологий плода определяются способностью цитомегаловируса вызывать выраженные нарушения регуляции иммунного ответа. При воздействии вируса происходит увеличение содержания провоспалительных цитокинов, обладающих цитолитическим и цитотоксическим действием на клеточные структуры. Результатом цитопатического действия цитомегаловируса является снижение синтеза основных стероидных и пептидных гормонов

фетоплацентарного комплекса. Обладая эндотелиотропным действием, цитомегаловирус повреждает эндотелий маточно-плацентарных сосудов. В связи с неадекватным моделированием в спиральных артериях матки нарушается гестационная трансформация трофобласта и мезенхимы ворсин хориона, что имеет значение в этиопатогенезе плацентарной недостаточности и невынашивании беременности.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области изучения патогенеза цитомегаловирусной инфекции во время беременности в последние годы, отсутствует тенденция к снижению частоты акушерских патологий и поражения плода. Отсутствие четких представлений о закономерностях развития плацентарной недостаточности и ее роли в формировании патологий у плода при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции, определяется отсутствием эффективных диагностических маркеров, которые отражали бы состояние иммунной и гормональной систем, участвующих в формировании эффективных регуляторных механизмов, в разные периоды беременности. В этом аспекте выполненная соискателем работа представляет несомненный интерес и является актуальной.

Научная новизна и практическая значимость.

Научная новизна исследования заключается в выявлении особенностей функционирования гуморального и клеточного иммунитета в периоды беременности 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции. Доказано, что содержание прогестерона, эстриола, АФП, Р-ХГ в крови серопозитивных беременных меняется неравнозначно и зависит от срока беременности, в котором произошло обострение латентной цитомегаловирусной инфекции. Впервые продемонстрировано, что формирование локального воспаления со снижением уровней гормонов в гомогенате ворсинчатого хориона и плаценте при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции в периоды беременности 7-8 и 22-32 недели, сопровождается апоптотической гибелью преимущественно клеток трофобласта и эндотелиальных клеток плодовых сосудов ворсин, некрозом соединительнотканных клеточных элементов стромы ворсин и слизистой оболочки матки, задержкой формирования сосудов в ворсинах.

Установлены наиболее значимые диагностические маркеры плацентарной недостаточности на различных сроках беременности при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции.

Разработана концептуальная схема патогенеза развития плацентарной недостаточности при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции в разные сроки беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в установлении различий закономерностей регуляции иммунной и гормональной систем у серопозитивных беременных на различных сроках беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции в развитии акушерских патологий: невынашивания беременности и плацентарной недостаточности.

Полученные результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для студентов медицинских ВУЗов и врачей, в разработке способов диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции.

Основные положения выполненного исследования широко обсуждались на специализированных научных конференциях различного уровня и широко отражены в открытой печати. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, получен патент на изобретение.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация представлена рукописью объемом 144 страницы с соблюдением требований ВАК Минобразования РФ и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, общего заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 7 таблицами. Библиографический указатель включает 217 источников, из которых 133 являются ссылками на работы отечественных и 84 – иностранных авторов.

Во введении диссертант приводит сведения в пользу актуальности изучаемой проблемы, формулирует цель и задачи, положения, выносимые на защиту, отмечает научную новизну, теоретическую и практическую ценность

исследования.

Поставленную цель и задачи автор обосновывает обстоятельным анализом данных литературы по вопросу влияния цитомегаловирусной инфекции на морфофункциональное состояние плаценты, а также на характер иммуно-гормональных обменных процессов в крови матери и плода. Диссертант отражает современное состояние изучаемой тематики, логично подводит к актуальности собственных исследований. Изложенный материал отражает научную эрудицию автора и позволяет судить о новизне полученных результатов.

В главе, посвященной описанию материалов и методов исследования, автор достаточно подробно представляет клинические группы с обоснованием критериев включения и исключения. Приведенные данные об используемых лабораторных и инструментальных методах исследования, доказывают их соответствие клиническим стандартам, применяемым для диагностики и динамического контроля при ведении беременных с такими осложнениями. Адекватность привлеченного статистического аппарата, основанного на непараметрических методах, не вызывает сомнений. В работе автор использовал современные биохимические, гистологические и молекулярно-биологические методы, позволяющие оценить морфофункциональное состояние плаценты и особенности функционирования гуморального и клеточного иммунитета при обострении цитомегаловирусной инфекции.

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований в сформированных группах женщин сопоставимого возраста. Первый и второй разделы включали оценку состояния системы иммунной и гормональной регуляции при обострении цитомегаловирусной инфекции в разные сроки беременности. Третий раздел главы посвящен подробному анализу морфофункционального состояния фетоплацентарного барьера при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции. Показано, что обострение латентной цитомегаловирусной инфекции во время беременности 7-8 недель характеризуется повышением TNFα, IFNγ, IgG, снижением уровня прогестерона со стороны материнского организма и локальным воспалительным ответом со снижением уровня гормонов в гомогенате ворсинчатого хориона. Обострение латентной цитомегаловирусной инфекции в период беременности 22-32 недели

характеризовалось изменениями показателей системы иммунитета: TNFα, IFNγ, IL-1β, IL-4, IgM, IgA без существенных изменений гормональных показателей и выраженным воспалительным ответом со снижением уровня гормонов в гомогенате плаценты. Выявлены наиболее информативные показатели риска развития плацентарной недостаточности и прерывания беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции в период беременности 9-14 недель: TNFα, IFNγ, IL-1β, IL-4, IgM, IgG, IgA и в период 15-21 недели: TNFα, IFNγ, IgM, прогестерон.

В заключении проведен подробный анализ, представленных диссертантом собственных данных, которые грамотно сопоставлены и обсуждены с учётом результатов исследований других авторов.

Шесть выводов, завершающих работу, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, обоснованы и не вызывают возражений. Тщательность планирования организации исследования и анализ полученных данных позволяют считать результаты работы вполне убедительными и достоверными. Автореферат отражает содержание диссертации.

Результаты представленной работы имеют как теоретическое, так и практическое значение и, несомненно, представляют ценность для широкого круга специалистов, в частности, патофизиологов, акушер-гинекологов, фармакологов, инфекционистов и для использования в преподавании соответствующих дисциплин.

В целом, проведена большая трудоемкая работа, направленная на решение важных задач как экспериментальной, так и практической медицины

Заключение

Диссертационная работа Бабенко Ольги Петровны «Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным решению важной междисциплинарной задачи, получению новых знаний о состоянии

иммунологических и гормональных параметров гомеостаза и вскрытие патогенетических механизмов развития нарушений морфофункционального состояния плаценты при обострении цитомегаловирусной инфекции, имеющим существенное значение для патологической физиологии и акушерства и гинекологии.

По актуальности проведенных исследований, методическому уровню, объему и достоверности полученных результатов, полноте выводов, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.01.2014 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бабенко О.П. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.
Протокол №2 от "1" декабря 2015 г.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории патологической физиологии и
экспериментальной терапии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга,
доктор медицинских наук Е.В. Удут

Подпись Е.В. Удут заверяю.

Учёный секретарь
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга,
доктор медицинских наук Г.Н. Зюзьков