

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Семинского Игоря Жановича на диссертационную работу Бабенко Ольги Петровны «Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции», представленную в диссертационный совет Д.001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность проблемы диссертационной работы не вызывает сомнений, так как у беременных женщин отмечается высокая частота инфицирования цитомегаловирусом, при активации которого возрастает частота акушерской патологии, заболеваемость новорожденных (А.П. Никонов и др., 2009; А.Ф. Попова и др., 2012; С.Е. Мельникова и др., 2012). Обострение латентной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во время беременности характеризуется иммунологическими нарушениями, приводящих к нарушению процессов имплантации, формированию плаценты и маточно-плацентарного кровообращения (О.И. Степанова и др., 2012; Г.Т. Сухих и др., 2012; Л.Б. Кистенева, 2013). Такие нарушения приводят к изменению механизмов иммунной и гормональной регуляции, что определяет акушерские исходы при обострении латентной ЦМВИ. Отмечается высокая частота развития плацентарной недостаточности (ПН) (А.Н. Стрижаков и др., 2011; А.И. Ищенко и др., 2014). Однако, в настоящее время отсутствуют четкие представления о закономерностях развития ПН и ее роли в формировании патологий у плода при обострении латентной ЦМВИ в разные периоды беременности.

Диссертация выполнена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, общего заключения и выводов. Диссертация иллюстрирована 39 рисунками и содержит 7 таблиц. Библиографический указатель содержит 133 отечественных и 84 зарубежных

источников литературы. Большинство цитируемых литературных источников в диссертации составляют работы последних 5-7 лет.

Во введении автором аргументирована актуальность темы научной работы, сформулирована цель, 4 задачи исследования и 3 положения, выносимые на защиту. Сформулированные автором в диссертационной работе цель исследования и задачи ее разрешения являются четкими и лаконичными.

Новизна исследования и полученных результатов состоит в выявлении особенностей функционирования гуморального и клеточного иммунитета в разные сроки беременности при обострении латентной ЦМВИ. Доказано, что содержание прогестерона, эстриола, АФП, β -ХГ в крови серопозитивных беременных меняется неравнозначно и зависит от срока беременности, в котором произошло обострение латентной ЦМВИ.

Впервые продемонстрировано, что формирование локального воспаления со снижением уровня гормонов (прогестерон, эстриол, АФП) в гомогенате ворсинчатого хориона и плаценте при обострении латентной ЦМВИ в периоды беременности 7-8 и 22-32 недели, сопровождается апоптотической гибелью преимущественно клеток трофобласта и эндотелиальных клеток плодовых сосудов ворсин, некрозом соединительнотканых клеточных элементов стромы ворсин и слизистой оболочки матки, задержкой формирования сосудов в ворсинах.

Установлены наиболее значимые диагностические маркеры ПН на различных сроках беременности при обострении латентной ЦМВИ.

Разработана концептуальная схема патогенеза развития ПН при обострении латентной ЦМВИ 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 ЦМВИ в развитии акушерских патологий: невынашивания беременности и ПН.

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

В главе I, посвященной обзору литературы, автор подробно обсуждает информацию, представленную в различных отечественных и иностранных литературных источниках, которая отражает современное состояние вопросов, касающихся роли ЦМВИ в развитии ПН. Знакомство с обзором литературы позволяет представить целостную картину состояния обсуждаемой проблемы.

Материалы и методы исследования (глава II) выбраны автором в соответствии с представленными целью и задачами. Объем исследовательского материала достаточный: 165 ЦМВ-серопозитивных беременных составили основную группу, 50 ЦМВ-серонегативных беременных – контрольную группу. В зависимости от срока беременности, в котором произошло обострение ЦМВИ, беременные основной группы были разделены на 4 подгруппы: в 7-8 недель – 15 (1 подгруппа), в 9-14 недель – 50 (2 подгруппа), в 15-21 недели – 50 (3 подгруппа), в 22-32 недели – 50 беременных женщин (4 подгруппа). Женщины контрольной группы были обследованы в сроки гестации, аналогичные основной группе.

Перечислены современные лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые в работе. Статистическая обработка полученной информации проводилась современными статистическими методами. Проведенная обработка полученных данных позволила автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

В главе III, посвященной результатам собственных исследований, достаточно подробно представлены особенности иммунного и гормонального статуса у беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности. На начальных этапах развития инфекционно-воспалительного процесса при обострении латентной ЦМВИ, происходит усиление

антителообразования и выработки IgM и IgG, участвующих в образовании иммунных комплексов, затем формируется сдвиг соотношения Th-1/Th-2 в сторону преобладания Th-1 иммунного ответа, что приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-1 β), системному воспалительному ответу и нарушению гормонообразовательных процессов на системном и локальном уровнях. Установлено, что для обострения латентной ЦМВИ, особенно в сроках 7-8 и 15-21 недели, характерно обусловленное высоким уровнем вирусемии нарушение системного иммунного ответа у серопозитивных беременных, что приводит к цитокин-опосредованному повреждению эмбриональных и плацентарных гормонообразующих структур, и, как следствие, уменьшению выработки прогестерона, эстриола, β -ХГ и АФП.

В главе IV диссертантом изучено морфофункциональное состояние плаценты при обострении латентной ЦМВИ во время беременности. При изучении гомогената хориона, взятого в сроке 7-8 недель у серопозитивных беременных 1 подгруппы основной группы, установлены более высокие значения плацентарного TNF α и более низкие IL-4, чем в крови у матери, что свидетельствовало о локальных иммунных нарушениях вследствие повреждения тканевых структур хориона антигенами ЦМВ и Th-1 цитокинами материнского происхождения. При исследовании цитокинового профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при доношенной беременности от женщин при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели, также определялось повышение уровня цитокинов Th-1 типа – TNF α и IFN γ , но значимых изменений в содержании IL-4 не происходило.

При исследовании гормонального профиля гомогената ворсинчатого хориона, показатели прогестерона, эстриола и АФП имели ту же направленность, но более выраженную, чем в периферической крови, что свидетельствовало о срыве механизмов локальной гормональной регуляции, возникающих в ответ на цитокин-опосредованное повреждение трофобласта, развитию местной воспалительной реакции и гибели эмбриона.

Следовательно, обострение латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель приводит к ранней потере беременности, которая связана с дефицитом в большей степени прогестерона, чем эстриола, что по принципу обратной связи ведет к активации цитотоксических и фагоцитарных реакций в формирующейся плаценте.

При исследовании гормонального профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при доношенной беременности от женщин при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели, отмечались менее выраженные изменения в содержании прогестерона, эстриола и АФП, что указывало на развитие ПН, но в компенсированной форме.

При изучении морфоструктуры ворсинчатого хориона в 7-8 недель при обострении латентной ЦМВИ выявлены нарушение формирования эмбриотрофа, задержка роста и созревания ворсин, изменение дифференцировки мезенхимальных клеток в эндотелий сосудов, наличие мегалобластов в структурах трофобласта, уменьшение его пролиферативной активности, нарастание апоптотических изменений ядер, что свидетельствовало об активном ограничении инвазии вневорсинчатого трофобласта, необходимого для нормальной плацентации. Нарушение трофики при повреждении эмбриональных структур приводит к гибели зародыша и самопроизвольному аборту.

Для морфоструктуры зрелой плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели характерны грубые структурные нарушения поверхности синцитиотрофобласта в виде деструкции микроворсинок, которые формируются при действии на них иммунных комплексов. Выявленные патологические изменения структурных компонентов плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели отражают уровень устойчивости к повреждающим факторам инфекционной природы и указывают на дизадаптационную направленность его перестроек в виде формирующейся ПН.

В главе V с помощью многофакторного дискриминантного анализа определены значимые показатели системы иммуно-гормональной регуляции у беременных при обострении латентной ЦМВИ для диагностики плацентарной недостаточности и самопроизвольного аборта в разные сроки гестации.

Заключение включает в себя анализ выполненных исследований и клинических наблюдений. Обсуждение полученных результатов представлено с учетом самых современных данных по изучаемой проблеме.

Основные результаты по выводам, представленным на основании выполненного научного исследования, свидетельствуют о том, что автор справился с поставленными целью и задачами.

Выводы сформулированы грамотно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, являются логическим завершением научного исследования.

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 12 печатных изданиях, из них 6 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет.

Автору следует ответить на следующие вопросы и замечания, которые не являются принципиальными и не умаляют значение проделанной работы:

1. Имелись ли среди обследованных беременных ВИЧ-инфицированные женщины?
2. Правильно ли я понял, что гормональные изменения более значимы для прогнозирования исхода беременности, чем показатели иммунной системы? Почему?
3. Поясните, пожалуйста, выражение «Данные патологические изменения структурных компонентов плаценты при обострении латентной ЦМВИ отражают уровень устойчивости к повреждающим факторам инфекционной природы и указывают

на дизадаптационную направленность его перестроек в виде ПН»?

4. На основании каких лабораторных показателей делается вывод о развитии у беременных женщин системного воспалительного ответа?

Заключение: диссертационная работа Бабенко Ольги Петровны «Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции», выполненная под руководством доктора биологических наук Андриевской Ирины Анатольевны, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Луценко Михаила Тимофеевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены важные научно-практические задачи в области фундаментальных наук.

По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», ВАК Минобразования и науки РФ (утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент



Семинский Игорь Жанович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической иммунологии.

Данные об авторе отзыва:

Семинский Игорь Жанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, каб. 219, тел. (3952) 240-765
E-mail: igorsemin59@mail.ru

Подпись Семинского И.Ж. удостоверяю
Специалист по кадровой работе _____
О.С. Плещин
« 02 » декабря 2015 г.

