



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
кафедра Гистологии, эмбриологии и цитологии
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
Тел.:(351)232-73-71, Факс: (351)232-74-82;
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876



УТВЕРЖДАЮ

Ректор

Волчегорский И.А.

2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Артемьевой Ксении Александровны «Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Артемьевой К.А. посвящена актуальной проблеме медицины и биологии – выявлению закономерностей морфофункциональных изменений органов иммунной системы и плаценты, при моделировании беременности с высоким уровнем спонтанных и индуцированных иммунозависимых абортотв.

Экспериментальные модели на мышах, имеющих сходный с человеком гемохориальный тип строения плаценты, широко используются за рубежом для изучения иммунологических механизмов невынашивания беременности, поиска путей профилактики и коррекции этого патологического состояния. Однако на известных моделях спонтанных и индуцированных абортотв структурные изменения органов иммунной и репродуктивной систем самок охарактеризованы фрагментарно в немногочисленных работах. Сопоставление результатов, полученных разными авторами, осложняется различием линий мышей и вариантов беременности (сингенная или

аллогенная), сроков и методов исследования. Это диктует необходимость стандартизованного по срокам гестации и методам анализа сравнительного исследования морфофункционального состояния органов иммунной системы и плаценты на моделях физиологически развивающейся беременности, спонтанных аборт и иммунозависимого невынашивания, индуцированного иммуномодулирующим агентом с четко определенным механизмом действия. Таким образом, разработка оригинальной воспроизводимой модели иммунозависимого невынашивания беременности и исследование морфофункциональных изменений органов иммунной системы и плаценты, определяющих развитие или прерывание беременности, являются актуальными научными задачами, определившими цель диссертационного исследования К.А. Артемьевой.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые показано, что иммунная стимуляция самок мышей β -гептилгликозидом мурамилдипептида (С7МДП) в ранние сроки гестации увеличивает частоту резорбции эмбрионов, воспроизводя иммунозависимое невынашивание беременности у человека.

Впервые в одном исследовании на моделях физиологической беременности, спонтанных, индуцированных и потенцированных аборт охарактеризованы гестационные изменения морфофункциональных зон тимуса и селезенки. Установлено, что у самок с высокой частотой спонтанной, С7МДП-индуцированной и С7МДП-потенцированной резорбции эмбрионов акцидентальная инволюция тимуса более выражена, чем при физиологически протекающей беременности. Особенностью реакции тимуса на иммуностимулирующее воздействие, индуцирующее и потенцирующее аборт, является формирование множественных тимических телец в виде крупных кистоподобных полостей на границе коркового и мозгового слоев. В селезенке самок с индуцированным и потенцированными абортами выявлена гиперплазия белой пульпы, обусловленная

увеличением объемной доли Т-зависимой зоны, более выраженная, чем у самок с физиологически протекающей беременностью и спонтанными абортами.

Доказано, что иммуностимулирующее воздействие в ранние сроки беременности, не только увеличивает уровень эмбриональных потерь, но и приводит к структурно-функциональным изменениям плаценты жизнеспособных плодов (резкое сужение слоя гигантских клеток трофобласта, уменьшение объемной доли плодных сосудов и увеличение объемной доли трофобласта, нарушение гемодинамики в плодных сосудах и материнских лакунах), что является морфологической основой формирования плацентарной недостаточности.

Впервые исследованы особенности продукции широкого спектра цитокинов лимфоцитами селезенки *ex vivo* в зависимости от срока и характера беременности. Обнаружено, что на 8-й день гестации при всех вариантах беременности продукция как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов усиливается по сравнению с небеременными самками, на 14-й день гестации у самок с высокой частотой спонтанных и индуцированных эмбриональных потерь, в отличие от физиологической беременности, сохраняется высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором данные о морфофункциональных изменениях органов иммунной системы мышей при спонтанных, С7МДП-индуцированных и С7МДП-потенцированных абортах существенно дополняют представления о механизмах иммунозависимого невынашивания беременности.

Экстраполяция на человека данных об эффектах иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки гестации может представлять интерес для клинических специалистов

в области репродуктологии при выявлении причин невынашивания беременности.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа К.А. Артемьевой представляет собой комплексное исследование, выполненное с помощью классических и современных методов клеточной биологии, цитологии и гистологии, таких как культивирование клеток *in vitro*, проточная цитофлуориметрия, радиоизотопный анализ, компьютерная морфометрия. В работе использован достаточный по числу проведенных наблюдений уникальный экспериментальный материал, полученный от 126 самок мышей линии СВА, небеременных и с физиологически протекающей беременностью, высоким уровнем спонтанных, индуцированных и потенцированных абортов. Количественный анализ данных, корректная статистическая обработка цифровых показателей, соблюдение норм биоэтики, анализ и обсуждение результатов исследования в сравнении с данными современной научной литературы позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы достоверными и научно обоснованными.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 152 страницах машинописного текста, список литературы включает 226 источников, в том числе 29 российских и 197 зарубежных. Результаты исследования иллюстрированы 35 рисунками и 13 таблицами в т.ч. микрофотографиями высокого качества и оригинальными схемами.

Работа является логически завершенной, выводы соответствуют цели и задачам исследования, четки, конкретны и полностью основаны на полученных автором экспериментальных данных. Результаты исследований в полной мере опубликованы в 11 научных работах, включающих 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, и

7 публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций.
Получен 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты диссертационной работы могут найти применение в научных исследованиях, посвященных изучению механизмов прерывания беременности, обусловленного иммуностимулирующим воздействием на материнский организм. Данные о структурных и функциональных изменениях тимуса, селезенки и плаценты при спонтанном и индуцированном невынашивании беременности целесообразно использовать в преподавании гистологии, цитологии, клеточной биологии, иммунологии репродукции в высших учебных заведениях медицинского и биологического профиля.

Разработанные модели индуцированных и потенцированных абортот могут быть востребованы на этапе доклинической оценки безопасности и эффективности фармакологических средств, планируемых к применению во время беременности.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Личный вклад автора заключается в анализе литературы, проведении экспериментов, исследовании материала и статистической обработке данных, представлении результатов на международной и российских конференциях. Во всех опубликованных по теме диссертации работах К.А. Артемьева является первым или вторым автором, что свидетельствует о решающем вкладе соискателя в получение и обобщение данных, формулировку положений и выводов, подготовку публикаций.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы, чтобы автор ответил на вопросы, возникшие при рецензировании диссертации:

1. Чем может быть обусловлено увеличение массы плаценты у самок со спонтанными абортами и уменьшение массы плаценты у самок с потенцированными абортами по сравнению с физиологической беременностью?
2. Почему определение пролиферативной активности лимфоцитов селезенки и их реакции на антигены самцов проводили на 9-ый день беременности, а оценку других морфофункциональных показателей селезенки на 8-й и 14-й дни?

Заключение

Диссертационная работа Артемьевой Ксении Александровны «Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки), выполненная под руководством д.б.н. профессора Болтовской Марины Николаевны и д.м.н. профессора Калюжина Олега Витальевича, является научно-квалификационной работой, представляющей собой самостоятельное и логично завершенное исследование, посвященное решению актуальной научной задачи – экспериментальному исследованию морфофункциональных изменений органов иммунной системы и плаценты при спонтанном и индуцированном иммунозависимом невынашивании беременности.

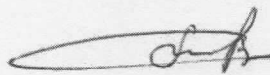
Результаты диссертационного исследования имеют теоретическое и практическое значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии, а также иммунологии репродукции, акушерства и гинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, полученных результатов диссертационная работа Артемьевой К.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции Постановления Правительства РФ изменениями от 21.04. 2016 г. №

335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

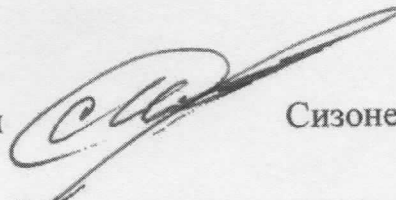
Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии (протокол № 6 от 14 ноября 2017 года).

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук
по специальности 14.00.16
патологическая физиология,
профессор



Брюхин Г.В.

Профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
по специальности 03.03.04
клеточная биология, цитология, гистология



Сизоненко М.Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64
Телефон: (351) 232-73-71
e-mail: kanc@chelsma.ru

Подписи профессора д.м.н. Брюхина Г.В. и д.м.н. Сизоненко М.Л. заверяю

Начальник отдела кадров
ЮУГМУ



Казакова Т.В.