

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Бариновой Ирины Владимировны

на диссертацию Артемьевой Ксении Александровны

«Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы исследования

Диссертация К.А. Артемьевой посвящена решению актуальной проблемы, имеющей отношение к гистологии, экспериментальной медицине, иммунологии, акушерству и патологической анатомии – структурным и функциональным изменениям органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей, по существу - созданию воспроизводимой модели абортот, необходимой для понимания механизмов иммунозависимого невынашивания беременности. Учитывая сложность изучения состояния иммунной системы и плаценты у беременных женщин, в настоящее время для понимания основ биологии репродукции и патогенеза ее нарушений, разработки профилактических и терапевтических мер, направленных на сохранение беременности и коррекцию ее патологии, широко используют экспериментальные модели *in vivo*. На основании вышеизложенного, актуальность морфофункционального исследования органов иммунной системы и плаценты при физиологической беременности и при самопроизвольном ее прерывании не вызывает сомнения.

Во введении диссертации достаточно обоснованно представлены данные, касающиеся актуальных аспектов изучения различных параметров состояния тимуса, селезенки и плаценты у мышей при нормальной беременности,

спонтанных абортах и после воздействия иммуномодулятора мурамилдипептида на материнский организм в ранние сроки гестации.

К.А. Артемьева провела всесторонний последовательный анализ изучаемой проблемы, рассмотрела и проанализировала широкий спектр существующих подходов по ее исследованию. Список литературы содержит 226 наименований, что позволило диссертанту убедительно доказать актуальность цели и задач исследования.

Новизна полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций

Впервые изучено влияние иммуномодулятора мурамилдипептида на уровень эмбриональных потерь при физиологической аллогенной беременности и при беременности с высоким уровнем спонтанных аборт.

Научная новизна диссертации К.А. Артемьевой основана на комплексном морфологическом и функциональном исследовании проблемы иммуннозависимого невынашивания с сопоставлениями морфологических изменений плаценты, тимуса и селезенки с прижизненными функциональными показателями - уровнями продукции противовоспалительных и провоспалительных цитокинов.

Установлено, что введение иммуномодулятора мурамилдипептида в ранние сроки гестации втрое увеличивает частоту резорбции эмбрионов по сравнению с физиологической беременностью.

Показано, что механизм моделируемого иммуннозависимого невынашивания обусловлен интенсивной продукцией широкого спектра провоспалительных цитокинов с 8-го до 14-го дня беременности.

Исследование К.А. Артемьевой выявило, что у самок с индуцированными и потенцированными абортами по сравнению с физиологической беременностью и спонтанными абортами усиливается выраженность акцидентальной инволюции тимуса, в селезенке развивается гиперплазия Т-зависимой зоны, в плаценте выявляются структурные

особенности гипофункции, нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения.

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

находится на высоком научном уровне. Это обусловлено обширной экспериментальной базой данных с достаточным по числу наблюдений репрезентативным эмпирическим материалом – 26 небеременных самок мышей и 100 беременных самок: по 25 с физиологической беременностью, с высоким уровнем спонтанных аборт, с моделированием индуцированных аборт, с моделированием потенцированных аборт, 244 нерезорбированных и резорбированных эмбриона. Для достижения запланированной цели К.А. Артемьева поставила и решила комплекс основополагающих задач, касающихся морфологических изменений плаценты, матки, тимуса и селезенки при физиологической беременности, спонтанных аборт и после воздействия иммуномодулятора мурамилдипептида на материнский организм в ранние сроки гестации. В частности, морфологический блок задач включал поиск структурных основ дисфункции плаценты и гистологических изменений тимуса и селезенки самок мышей при физиологической беременности, спонтанных, индуцированных и мурамилдипептид-потенцированных аборт. Функциональный (культуральный) блок задач был направлен на определение пролиферативной активности лимфоцитов селезенки, их реакции на антигены аллогенных самцов и продукции ими цитокинов у самок мышей экспериментальных групп. Оригинальное решение задач исследования, проведенного К.А. Артемьевой, основано на морфофункциональных сопоставлениях - выявлены структурные и функциональные особенности системы мать-плацента-плод и иммунной системы при спонтанных, индуцированных и мурамилдипептид-потенцированных аборт.

Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: морфологический с применением морфометрии; культуральный – для выделения и культивирования клеток селезенки и определения продукции цитокинов *ex vivo*, метод проточной цитофлуориметрии – для определения концентрации интерлейкинов, интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в культуральной жидкости, радиоизотопный метод определения пролиферативной активности лимфоцитов *ex vivo*. Для оценки статистической значимости различий сравниваемых выборок применены современные методы доказательной медицины с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Работа написана профессиональным научным языком по традиционной схеме, содержит большое количество цветных иллюстраций в виде 35 рисунков и 13 таблиц. Научные положения и выводы диссертации аргументированы, достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования, наиболее важная часть из них неоднократно обсуждена на всероссийских и международных конференциях. Результаты диссертационного исследования в полном объеме отражены в 11 печатных работах, при этом 4 из них - в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Получен один патент на изобретение.

Научно-практическая значимость полученных данных

Диссертация К.А. Артемьевой является фундаментальным исследованием, которое вносит значимый вклад в решение ряда актуальных задач гистологии, экспериментальной медицины, иммунологии, акушерства и патологической анатомии. В диссертации на новом качественном уровне представлены разделы, которые относятся к изучению механизмов невынашивания беременности и патогенеза эмбриональных потерь. Диссертантом разработана оригинальная воспроизводимая модель

иммунозависимого невынашивания беременности путем внутрибрюшинного введения иммуномодулятора мурамилдипептида в ранние сроки гестации.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что полученные экспериментальные данные о морфологических и функциональных изменениях органов иммунной системы и плаценты при спонтанных, индуцированных и потенцированных мурамилдипептидом абортах могут быть применены для доклинической оценки безопасности и эффективности фармакологических средств, планируемых к применению во время беременности у женщин.

Установленные основные звенья патогенеза иммунозависимого невынашивания беременности у мышей могут быть использованы при исследовании иммунологических нарушений, являющихся причиной привычного невынашивания беременности у женщин.

Основные результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры гистологии, эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Модель индуцированных и потенцированных мурамилдипептидом абортот используется в научных исследованиях лабораторий ФГБНУ «НИИ морфологии человека».

Принципиальные замечания представленная работа не вызывает.

Заключение

Диссертация К.А. Артемьевой «Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по изучению структурных и функциональных изменений тимуса, селезенки и плаценты у самок мышей при физиологической беременности, высокой частоте спонтанных абортот и после воздействия иммуномодулятора мурамилдипептида. Результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для

гистологии, иммунологии и патологической анатомии, а так же для антенатальной охраны плода в акушерстве.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Артемьевой Ксении Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Руководитель патологоанатомического отделения

ГБУЗ МО «Московский областной

НИИ акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук

по специальности 14.03.02

патологическая анатомия

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А

+7 (495) 621 97 00 email: barinova.irina.vladimirovna@gmail.com



И.В. Баринова

Подпись И.В. Бариновой заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МО

«Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии»

к.м.н.



И.Г. Никольская