

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Артемьевой Ксении Александровны «Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурадилдипептид-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 морфофункциональных особенностей органов иммунной системы и плаценты мыши при беременности с высоким уровнем спонтанных и индуцированных иммунозависимых эмбриональных потерь. Актуальность проблемы обусловлена тем, что, несмотря на достаточно активное изучение роли иммунных механизмов в патогенезе ранних осложнений беременности в течение уже многих лет, закономерности формирования толерантности и изменения реагирования на аллоантигены, приводящие к нарушениям гестационного процесса, недостаточно ясны. Кроме того, невынашивание беременности является одной из важнейших проблем современного практического акушерства, т.к. частота данной патологии остается стабильно высокой (до 20% клинически установленных беременностей), несмотря на совершенствование методов диагностики и терапии.

Изучение иммунологических механизмов, определяющих физиологическое или осложненное течение беременности, в том числе исследование гестационных изменений структуры и функции центральных и периферических органов иммуногенеза, в полной мере возможно только на адекватных экспериментальных моделях. В литературе представлены данные, полученные на моделях спонтанных и индуцированных аборт у мышей, на которых показана роль материнских клеток врожденного и

адаптивного иммунитета в развитии и прерывании беременности, однако морфологические исследования тимуса и селезенки немногочисленны и фрагментарны. Не охарактеризована структура плаценты при моделировании иммунозависимого невынашивания, обусловленного иммуномодулирующим триггером с точно установленным механизмом действия. Известно, что компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий мурамилдипептид (МДП) стимулирует Th1-иммунный ответ и активирует моноциты/макрофаги, однако его влияние на течение беременности не исследовано. Это определило цель настоящей работы - сравнительный анализ морфофункциональной перестройки тимуса, селезенки и плаценты у самок мышей при физиологической беременности, высокой частоте спонтанных абортс и после воздействия иммуномодулятора β -гептилгликозида мурамилдипептида (С7МДП) на материнский организм в ранние сроки гестации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Разработаны воспроизводимые модели иммунозависимых индуцированных и потенцированных абортс на раннем сроке беременности у самок мышей линии СВА, вызванных воздействием иммуномодулятора β -гептилгликозида мурамилдипептида (С7МДП) на материнский организм.

Впервые на моделях физиологически протекающей аллогенной беременности и беременности с высокой частотой самопроизвольного и индуцированного иммунозависимого невынашивания получены данные о структурно-функциональных изменениях тимуса и селезенки самок на разных сроках гестации. Показано, что при индуцированных и потенцированных абортс инволютивные изменения тимуса и гиперплазия Т-зависимой зоны селезенки более выражены, чем при физиологической беременности тех же сроков.

Установлено, что лимфоциты селезенки самок при спонтанных, индуцированных и потенцированных абортах характеризуются более высокой пролиферативной активностью и снижением реактивности на лимфоциты самцов по сравнению с физиологической беременностью.

На моделях физиологически протекающей беременности и при невынашивании исследована динамика продукции широкого спектра цитокинов лимфоцитами селезенки *ex vivo* на двух сроках беременности. Выявлено усиление продукции провоспалительных цитокинов на раннем сроке всех вариантов беременности по сравнению с небеременными самками, однако у самок со спонтанными, индуцированными и потенцированными абортами уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 были значительно выше, чем при физиологической беременности. На 14-ый день гестации у самок с абортами, в отличие от самок с физиологической беременностью, сохранялась интенсивная выработка ИЛ-2, ИЛ-17, ИФН- γ . При индуцированных и потенцированных абортах на 8-й день гестации отмечена более интенсивная, чем в норме, продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ГМ-КСФ.

Впервые представлена сравнительная морфологическая характеристика структурных элементов плаценты жизнеспособных плодов при физиологической беременности, спонтанных, индуцированных и потенцированных абортах. Показано, что воздействие иммуномодулятора С7МДП на материнский организм в ранние сроки беременности до начала формирования плаценты влияет на ее морфогенез, что на 14-й день гестации проявляется в морфологических изменениях, свидетельствующих о плацентарной недостаточности (сужение слоя и альтерация гигантских клеток трофобласта, снижение объемной доли плодных сосудов и увеличение доли трофобласта).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты исследования морфофункциональных изменений органов иммунной системы при экспериментальных спонтанных, индуцированных и иммунозависимых абортах существенно дополняют представление об иммунологических механизмах невынашивания беременности.

Данные о провоспалительном состоянии иммунной системы самок на ранних сроках физиологической беременности и негативных последствиях его сохранения на более поздних сроках гестации могут представлять интерес для акушерской практики в качестве потенциальных предикторов осложнения беременности, а также при выборе иммуномодулирующей терапии.

Сведения о структурно-функциональных перестройках тимуса, селезенки и плаценты после иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности могут быть использованы в преподавании клеточной биологии, цитологии, гистологии и иммунологии репродукции в медицинских и биологических высших учебных заведениях, а также при проведении научных исследований.

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

Основные положения диссертации и выводы основаны на результатах собственных исследований соискателя. Современный методический уровень масштабного комплексного исследования, количество экспериментальных животных, необходимое и достаточное с позиций биоэтики и статистики, большой объем материала, количественный анализ показателей, корректная статистическая обработка цифровых данных позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы научно обоснованными и достоверными. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях.

Структура диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному плану. Обзор литературы, включающий 226 источников (29 отечественных и 197 зарубежных), посвящен моделированию невынашивания беременности на экспериментальных животных, влиянию беременности на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки у мышей, роли цитокинов в развитии беременности у человека и экспериментальных животных, иммуномодуляторам - мурамилдипептидам. Обзор восполняет явную недостаточность научной информации о моделях невынашивания беременности и возможностях их использования для решения фундаментальных и прикладных проблем патологии репродукции.

Анализ литературы и обсуждение полученных данных раскрывают современное состояние изучаемой проблемы, степень разработанности темы исследования и дают полное представление о вкладе автора в разрешение существовавших вопросов.

Материал и методы работы адекватны цели и задачам исследования. К.А.Артемяева продемонстрировала владение широким арсеналом классических и современных обладающих высокой информативностью и объективностью методов исследования в области клеточной биологии, цитологии и гистологии, таких как культивирование клеток *in vitro*, проточная цитофлуориметрия, компьютерная морфометрия, радиоизотопный анализ. Результаты исследования, представленные в 7 разделах, изложены детально и полно. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками, в том числе микрофотографиями высокого качества и информативными графиками.

Выводы диссертации полностью основаны на результатах проведенного исследования.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в опубликованных автором 11 работах по теме диссертации, в том числе 4-х

статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень ВАК РФ. Получен 1 патент РФ на изобретение.

В автореферате и опубликованных работах основные положения диссертации отражены в полном объеме.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации нет.

Однако к автору возникли вопросы:

1. Почему иммуномодулирующее воздействие гликозида мурамилдипептида исследовали не только на модели аллогенной физиологической беременности, но и на модели спонтанных абортов?
2. В каком проценте случаев воспроизводились модели индуцированных и потенцированных абортов?

Заключение

Диссертация Артемьевой К. А. «Морфофункциональные изменения органов иммунной системы и плаценты при спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортах у мышей» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – выявлены особенности гестационных морфофункциональных изменений тимуса, селезенки и плаценты у самок мышей при спонтанных абортах и иммунозависимых абортах, индуцированных воздействием иммуномодулятора β -гептилгликозида мурамилдипептида на материнский организм в ранние сроки беременности.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии, иммунологии репродукции.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация Артемьевой К. А. соответствует требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней»

(Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата 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.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической иммунологии
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н. по специальностям
03.00.11– эмбриология, гистология и цитология;
14.00.36 –аллергология и иммунология
профессор

Л.В. Ванько

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: +7 (495)438-85-07
E-mail: secretariat@oparina4.

Подпись Ванько Людмилы Викторовны заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н., доцент



С.В.Павлович

01.12.17г.