

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 21 декабря 2017 г. № 21

о присуждении Артемьевой Ксении Александровне, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация 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 принята к защите 19 октября 2017 года протокол № 16 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www. morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Артемьева Ксения Александровна 1981 года рождения. В 2005 году соискатель окончила Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В. И. Разумовского, в 2012 году – очную аспирантуру ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Работает в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» с 2012 года, в настоящее время - научным сотрудником лаборатории патологии репродукции.

Диссертация выполнена в лаборатории патологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Научные руководители:

Болтовская Марина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией патологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»

Калюжин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России.

Официальные оппоненты: 1. Барина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 2. Ванько Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дала положительное заключение, подписанное заведующим кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России доктором медицинских наук, профессором Брюхиным Геннадием Васильевичем и профессором кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России доктором медицинских наук, доцентом Сизоненко Максимом Леонидовичем, в котором указано, что диссертация Артемьевой К. А. соответствует требованиям пп. 9-14 «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.

Соискатель имеет 13 опубликованных научных работ, в том числе 11 – по теме диссертации, из них 4 работы опубликованы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, и 7 публикаций в сборниках и материалах конференций. Получен 1 патент на изобретение. В двух публикациях соискатель является единственным автором, 9 публикаций написаны в соавторстве, в 8 из них соискатель является первым автором. Общий объем публикаций 51 страница.

Наиболее значимые работы:

1. Моделирование индуцированного невынашивания беременности на мышах с использованием гликозида мурамилдипептида / Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Калюжин О.В. //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». –2012. – №2. – С. 34–39
2. Структурные изменения селезенки при аллогенной беременности у мышей с нормальной фертильностью, высоким уровнем спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных аборт / Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Богданова И.М., Обернихин С.С., Земляков А.Е., Калюжин О.В. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. №3.– С. 5–10
3. Структурные изменения тимуса при аллогенной беременности у мышей с высокой частотой спонтанных и мурамилпептидиндуцированных аборт / Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Калюжин О.В. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 8. – С. 250–255

4 Морфофункциональные характеристики органов иммунной системы и плаценты при аллогенной беременности у мышей с высокой фертильностью и мурамилдипептид-индуцированными абортами / Артемьева К.А., Калюжин О.В., Степанова И.И., Назимова С.В., Болтовская М.Н. // Клиническая и экспериментальная морфология.–2013.– №4.– С. 34–40

5. Внутривнутрибрюшинное введение б-гептилгликозида мурамилдипептида беременным и небеременным самкам мышей модулирует выработку Th1/Th2/Th17/Tr1-цитокинов спленоцитами ex vivo / Калюжин О.В., Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И., Караулов А.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159. – № 1. – С. 62–67

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1. От доцента, доктора медицинских наук, заведующей Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России Флейшман М.Ю. 2. От профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Торбек В.Э. Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

Выбор ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в

качестве ведущей организации обоснован тем, что на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии в течение многих лет проводятся экспериментальные комплексные исследования по изучению влияния экстрагенитальной патологии материнского организма на формирование плаценты, развитие и морфофункциональное становление органов иммунной системы и клеточного иммунитета потомства.

Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. Барина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» является одним из ведущих специалистов-морфологов в области изучения патогенеза фетоплацентарной недостаточности и морфофункциональных особенностей плаценты при аутоиммунной патологии у беременных; 2. Ванько Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ является одним из ведущих специалистов в области иммунологии репродукции.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная идея об эффекте воздействия иммуномодулятора β -гептилгликозида мурамилдипептида в ранние сроки беременности на уровень эмбриональных потерь, органы иммунной системы и плаценту; **предложена** научная гипотеза о том, что активация материнской иммунной системы влияет на формирование плаценты и нарушает физиологическую гестационную перестройку тимуса и селезенки; **доказано, что** выраженность морфофункциональных изменений органов иммунной системы и профиль продукции цитокинов различаются при беременности с низкой и высокой частотой резорбции эмбрионов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения: введение иммуномодулятора β -гептилгликозида

мурамилдипептида (С7МДП) самкам мышей линии СВА, оплодотворенных самцами линии Balb/c, в ранние сроки гестации является воспроизводимым способом моделирования иммунозависимого невынашивания беременности с высоким уровнем эмбриональных потерь; при индуцированных и потенцированных С7МДП абортах по сравнению с физиологически протекающей беременностью более выражены акцидентальная инволюция тимуса и гиперплазия Т-зависимой зоны селезенки, повышена пролиферативная активность лимфоцитов селезенки и снижена их реакция на отцовские антигены, длительно сохраняется высокий уровень продукция провоспалительных цитокинов; в плаценте жизнеспособных плодов у самок с абортами, индуцированными и потенцированными воздействием С7МДП, выявляются морфологические признаки плацентарной недостаточности: выраженное сужение и дезорганизация слоя гигантских клеток трофобласта, снижение объемной доли плодных сосудов, увеличение трофобласта и дисциркуляторные нарушения в лабиринте.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования морфологических и функциональных характеристик тимуса, селезенки и плаценты, включающих световую микроскопию, компьютерную морфометрию, культивирование клеток, проточную цитофлуориметрию, радиоизотопный метод определения пролиферативной активности *ex vivo*. Проведены анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных; **изложены** экспериментальные доказательства того, что по сравнению с физиологической беременностью при индуцированных и потенцированных абортах более выражены инволютивные изменения тимуса и гиперплазия белой пульпы селезенки, повышена пролиферативная активность лимфоцитов селезенки и снижена их реакция на отцовские антигены, длительно сохраняется интенсивная продукция провоспалительных цитокинов, в плаценте возникают изменения, которые

являются морфологической основой формирования плацентарной недостаточности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **доказано** негативное влияние иммуностимулирующего воздействия в ранние сроки гестации на развитие беременности; разработанные модели аборт, обусловленных четко определенным иммуномодулирующим триггером, **могут быть использованы** для изучения механизмов невынашивания беременности и доклинической оценки безопасности и иммуотропной эффективности фармакологических средств, планируемых к применению во время беременности. Модель иммунозависимых аборт, индуцированных иммуномодулятором β -гептилгликозидом мурамилдипептида (С7МДП) внедрена в работу лаборатории роста и развития ФГБНУ НИИМЧ.

Оценка достоверности результатов работы выявила: исследование проведено на достаточном количестве животных – 126 самках мышей линии СВА; результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: световой микроскоп Leica DM 2500 с цифровой фотокамерой, программное обеспечение Image Scope M (Leica Microsystems GmbH, Германия); жидкостный сцинтилляционный счетчик 1209 RACKBETA (LKB, Швеция); цитофлуориметр Cytomics FC500, программное обеспечение FlowCytomix Pro (Beckman Coulter, США); программа статистического анализа Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc); **теоретическое обоснование** исследования построено на известных данных о том, что введение высоких доз провоспалительных цитокинов вызывает увеличение частоты резорбции эмбрионов; **идея исследования базируется** на экспериментальных данных о структурно-функциональных изменениях тимуса и селезенки при физиологически протекающей беременности; **использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими

исследователями по тематике, посвященной исследованию морфологии плаценты, продукции про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном невынашивании беременности; **установлено совпадение части полученных результатов** с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности, об уменьшении количества гигантских клеток трофобласта в плаценте самок мышей со спонтанными абортами; **использованы** репрезентативные опытные и контрольные группы животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов. **Личный вклад соискателя** заключается в анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении экспериментальной работы, статистическом анализе данных, обработке, интерпретации и обобщении результатов и подготовке публикаций по выполненной работе, написании текста диссертации.

На заседании 21 декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Артемьевой К.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

д.м.н.

Л.П. Михайлова

« 22 » декабря 2017 г.

