

## ОТЗЫВ

официального оппонента Забозлаева Федора Георгиевича на диссертацию Расстригиной Ирины Михайловны «Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложнённой и осложнённой преэклампсией беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 патологическая анатомия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация Расстригиной И.М. посвящена актуальной проблеме - изучению плаценты - важнейшего органа, играющего значительную роль во внутриутробном развитии человека, изучению направлений дифференцировки цитотрофобласта и роли многоядерных гигантских клеток (МГК) плаценты при физиологической беременности, взаимосвязи между количеством МГК, активностью цитотрофобластической инвазии и степенью готовности матки к родам.

Цитотрофобластическая инвазия – физиологическая клеточная миграция, свойственная только млекопитающим, в том числе и человеку, она напоминает опухолевый рост особых клеток, производных трофобластической оболочки бластоцисты, на короткой дистанции до спиральных артерий в составе эндометрия. Попытки морфометрической оценки инвазии были предприняты и раньше (Pijnenborg R. 1980), но исследование проводилось на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, что затрудняет количественную оценку, поэтому подсчет разных типов инвазирующего цитотрофобласта на препаратах, окрашенных с применением иммуногистохимических маркеров следует признать новым, весьма современным подходом. Морфологических исследований ЦТИ во II триместре физиологической беременности недостаточно. Неизвестны источники формирования значительного количества интерстициального цитотрофобласта во II триместре беременности, механизмы проникновения этих клеток в миометрий.

Особого внимания заслуживает изучение экспрессии металлопротеиназ инвазивными клетками при физиологической и осложненной беременности,

её изменение в зависимости от срока гестации.

### **Научная новизна работы**

Диссертант впервые проследила взаимосвязь трех типов инвазирующих клеток в процессе физиологической беременности, рассматривая каждый из них в отдельности. Максимальное количество интерстициального цитотрофобласта в стандартной площади среза зафиксировано в I триместре. Иммуноэкспрессия MMP-2 в интерстициальном цитотрофобласте в начале беременности умеренная, однако в просветах спиральных артерий эндометрия можно обнаружить внутрисосудистый цитотрофобласт с высокой иммуноэкспрессией MMP-2. В середине беременности зарегистрированы новые генерации якорных ворсин, которые становятся источниками продолжения цитотрофобластической инвазии. Они видоизменяются, принимают причудливую форму для увеличения площади и контакта с эндометрием. Отмечена пролиферация ворсинчатого цитотрофобласта. Автор подчеркивает важность взаимодействия таких компонентов, как интерстициальный и эндоваскулярный цитотрофобласт. Итогом этого процесса должна стать адекватная перестройка стенок радиальных артерий, необходимая для расширения их просвета. В конце II триместра физиологической беременности наблюдается наиболее интенсивная иммуноэкспрессия желатиназ в инвазивных клетках. Зафиксирована высокая иммуноэкспрессия металлопротеиназы 9 типа во всех инвазивных элементах, наиболее интенсивная во внутрисосудистом цитотрофобласте. К концу беременности цитотрофобластическая инвазия угасает, размеры и количество многоядерных гигантских клеток увеличиваются.

При изучении образцов материала, взятого у пациенток, страдающих преэкламсией, обнаружена редукция цитотрофобластической инвазии, значительное снижение количества внутрисосудистого цитотрофобласта. Количество остальных компонентов инвазии также снижено, иммуноэкспрессия металлопротеиназ в них недостаточная.

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

Материал, использованный в диссертационной работе уникален, достаточный по числу наблюдений и включает в себя 7 биоптатов плацентарного ложа, взятых во время проведения Кесарева сечения у здоровых женщин, 15 биоптатов плацентарного ложа, взятых во время проведения кесарева сечения у женщин, страдающих преэклампсией, операционный материал, полученный в результате 22 гистерэктомий по поводу различных осложнений, не связанных с процессом плацентации, также использован материал 38 сосков, полученных в результате абортов, проведенных по желанию здоровых женщин. Методы исследования обширны и адекватны, включают гистологический, гистометрический, иммуногистохимический методы.

Использование в работе иммуногистохимического анализа, обеспечивает достоверность и обоснованность полученных результатов. Автор проверяет полученные их широким применением статистического анализа. Все это позволяет сделать заключение о высокой репрезентативности результатов и выводов диссертации.

### **Значимость для науки и практической медицины**

#### **полученных автором результатов**

Работа интересна изучением каждого компонента цитотрофобластической инвазии в отдельности с выявлением взаимосвязи различных типов инвазирующего цитотрофобласта в процессе физиологической беременности. Зафиксирован промежуток времени, когда количество интерстициального цитотрофобласта в стандартной площади среза максимально. Параллельно определялась иммуноэкспрессия желатиназ. На тех же сроках оценивался внутрисосудистый компонент инвазии в просветах спиральных артерий эндометрия, определялась его иммуноэкспрессия. Выявлен источник инвазирующего цитотрофобласта во II триместре физиологической беременности - новые генерации якорных ворсин увеличение площади их контакта с материнским эндометрием.

Обозначена важность взаимодействия интерстициального и внутрисосудистого цитотрофобласта для расширения просвета радиальных артерий. Выявлен период наиболее интенсивной иммуноэкспрессии металлопротеиназы 9 типа (II триместр), он одинаковый для всех инвазивных компонентов. Отмечен спад цитотрофобластической инвазии в III триместре физиологической беременности, увеличение количества и размеров многоядерных гигантских клеток в этот отрезок времени. Зафиксировано снижение количества внутрисосудистого цитотрофобласта, а также интерстициального цитотрофобласта и многоядерных гигантских клеток у пациенток, страдающих преэклампсией. Иммуноэкспрессия желатиназ в инвазивных клетках при этом заболевании достоверно снижается. Полученные результаты позволяют уточнить имеющиеся сведения о процессе цитотрофобластической инвазии в процессе физиологической беременности. Они дают возможность детализировать данные о недостаточной цитотрофобластической инвазии как основного патогенетического механизма преэклампсии.

Результаты исследования представляют несомненный интерес для специалистов в области морфологии плаценты, физиологии и патологии репродукции человека. Они используются в лекционном курсе и на практических занятиях тематических циклов по плацентологии на кафедре патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО Института повышения квалификации ФМБА России.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Соискатель изучила отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации, было написано несколько обзорных статей по изучаемым вопросам. Изучение морфогенеза цитотрофобластической инвазии в ходе неосложненной беременности и при преэклампсии с помощью гистологических, морфометрических, имmunогистохимических методов исследования проводилось лично автором. Соискатель принимала непосредственное уча-

стие в вырезке биопсийного и послеоперационного материала, а также в иммуногистохимическом исследовании препаратов, морфометрии и статистической обработке полученных результатов, сформулировала выводы. Основные результаты работы представлены на научно-практических конференциях, опубликованы в научных журналах, в том числе рекомендованных ВАК.

Диссертации построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно, последовательно изложены. Работа иллюстрирована 32 рисунками и микрофотографиями хорошего качества, содержит 18 таблиц. Список цитируемой литературы включает 164 источника.

В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею. Следует заметить, что в работе слабо освещена важная деталь наличия и количества цитотрофобластических пробок в модифицированных спиральных артериях. Между тем, им придается очень важное значение в качестве преграды попаданию материнской крови в межворсинчатое пространство плода до 8 недель гестации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Расстригиной И.М. «Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложнённой и осложнённой преэклампсией беременности», выполненная при научном руководстве профессора Милованова А.П. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача морфометрической оценки различных типов инвазионного цитотрофобласта, их клеточных источников и продукции металлопротеиназ 2 и 9 типов в течение неосложненной беременности и при преэклампсии, получены новые данные о процессе цитотрофобластической инвазии.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии и акушерства.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Расстригиной И.М. «Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложнённой и осложнённой преэклампсией беременности», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 , а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой патологической анатомии,  
цитологии и молекулярной патологии  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
«Институт повышения квалификации  
Федерального медико-биологического  
агентства» России.

Ф.Г.Забозлаев

Подпись профессора заверяю:  
Ученый секретарь  
Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
«Институт повышения квалификации  
Федерального медико-биологического  
агентства» России  
кандидат медицинских наук

А.И.Борисов

125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д 91  
Телефон: 8(495) 601- 90 -33  
E-mail: <http://www.medprofedu.ru>

