

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.1.177.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П.АВЦЫНА»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «16» декабря 2021 г. №17
о присуждении Рудюк Людмиле Александровне, гражданке Российской
Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Органо- и гистометрия компонентов последа у матерей с врождёнными пороками сердца и после их хирургической коррекции», по специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия принята к защите 22 сентября 2021 года протокол №13 диссертационным советом 24.1.177.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации www.morfolhum.ru в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Рудюк Людмила Александровна, 01 августа 1981 года рождения, в 2005 г. окончила факультет фундаментальной медицины ГУ «Луганский государственный медицинский университет» по специальности «Врачебное дело», с 2005 по 2007 гг. проходила интернатуру по специальности «Патологическая анатомия» на базе ГУ «Луганский государственный медицинский университет». В настоящее время Рудюк Л.А. работает ассистентом кафедры фундаментальной медицины медицинского института при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Научный руководитель: Решетникова Ольга Сергеевна, профессор, доктор медицинских наук, преподаватель кафедры фундаментальной медицины медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Официальные оппоненты: 1. **Барина Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». **Руденко Екатерина Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный Медицинский университет им. Сеченова» МЗ РФ, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Новосибирск, в положительном отзыве, подписанном Надеевым Александром Петровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патологической анатомии Медицинского института ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, указала, что диссертация Рудюк Л.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 3.3.2. – Патологическая анатомия, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 8, из них 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 3 публикации, входящих в Перечень ВАК Украины и 1 публикацию – в материалах конференций. Все работы написаны в соавторстве. Во всех работах соискатель является первым автором. Общий объем публикаций 56 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Макроскопические изменения плаценты при беременности, осложненной врожденными пороками сердца. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019; 29 (1): 19-25.
2. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками. Архив патологии. 2019; 81(4): 33-38.
3. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Морфологические признаки сосудистостромального ремоделирования ворсинчатого хориона плаценты человека в условиях циркуляторной гипоксии. Морфология. 2020; 158(4): 78-86.
4. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Врожденный порок сердца и беременность: современный взгляд на механизмы плацентарной адаптации к циркуляторной гипоксии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(6): 70–82.

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

На автореферат поступил отзыв: от доктора медицинских наук, заведующего кафедрой патологической анатомии, ФГАОУ ВО "Крымский

федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, **Кривенцова М.А.**

Отзыв положительный, критических замечаний в отзыве по представленной работе нет. Отзыв содержит 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, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что одним из ведущих научно-исследовательских и экспериментальных направлений кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в течение многих лет является исследование патоморфологии плаценты при внутриутробной гипоксии и инфекции.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что **Баринова Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» является одним из ведущих специалистов в области изучения патологии плаценты при гибели плода в антенатальном периоде; **Руденко Екатерина Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный Медицинский университет им. Сеченова» МЗ РФ является ведущим специалистом в области патоморфологического исследования плаценты после экстракорпорального оплодотворения.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача – определены механизмы адаптивного сосудистого ремоделирования фетоплацентарной

системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной врождёнными пороками сердца у матери и в случаях их хирургической коррекции.

На основе сравнительной оценки структурно-функциональных изменений фетоплацентарной системы при хирургической коррекции врожденных пороков сердца и без таковой **охарактеризованы** морфологические и иммуногистохимические особенности ремоделирования сосудов терминальных ворсин плаценты, которые отражают развитие компенсаторно-приспособительных процессов в системе плацентарного барьера и обеспечивают физиологические условия развития плода. **Показано, что** сосудисто-стромальные реакции в плацентах женщин с врожденными пороками сердца сопровождаются мальперфузией с клиническими признаками хронической плацентарной недостаточности. По данным патологоанатомического исследования последы характеризуются гипоплазией пупочного канатика, атерозом стволых ворсин, замедленным созреванием ворсинчатого дерева с недостаточной васкуляризацией терминальных ворсин, центральным расположением сосудов в строме и утолщением синцитиокапиллярных мембран, а также нарушениями материнской гемодинамики в межворсинчатом пространстве.

Определены факторы, приводящие к недостаточности ангиогенных механизмов ремоделирования терминальных ворсин в плацентах женщин с неоперированным врождённым пороком сердца, с помощью иммуногистохимического исследования маркеров ангиогенеза – сосудистого фактора роста VEGF-A, молекулы клеточной адгезии CD34, а также изменение экстрацеллюлярного матрикса с гиперэкспрессией коллагена III и IV типов и гладкомышечного актина. **Доказано, что** хирургическая коррекция врождённого порока сердца приводит к адаптивной активации неоангиогенеза, что сопровождается снижением экспрессии эндотелиального фактора роста VEGF-A и увеличением экспрессии молекулы клеточной адгезии CD34 в ворсинах хориона, а также уменьшением склеротических изменений ворсин. **Показаны** основные гемодинамические сдвиги при

первичном обращении, в период гестации 30-34 недели и в раннем послеродовом периоде. У женщин с неоперированным врождённым пороком сердца отмечается отрицательная корреляционная связь между показателями толщины синцитиокапиллярных мембран и систолическим и минутным объёмами крови. При хирургической коррекции врождённого порока сердца у женщин по данным функциональных исследований отмечено улучшение гемодинамики, что сочетается с повышением васкуляризации терминальных ворсин хориона.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей строения плацент женщин с врождёнными пороками сердца и при их хирургической коррекции выделены типовые морфологические признаки сосудисто-стромального ремоделирования и компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на сохранение гестации. У женщин с неоперированным пороком сердца морфологические и гемодинамические характеристики могут рассматриваться в качестве факторов риска патологического развития беременности, что целесообразно учитывать при предгравидарной подготовке, ведении беременности и родов в акушерско-гинекологической практике.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: морфологических, гистохимических, морфометрических, иммуногистохимических; проведены анализ, обобщение и корректная статистическая обработка данных. Изложены доказательства того, что сосудисто-стромальные реакции в плацентах женщин с врождёнными пороками сердца сопровождаются мальперфузией с клиническими признаками хронической плацентарной недостаточности, дефицитом ангиогенных механизмов ремоделирования, склерозом стромы. Показано, что в плацентах у женщин с корригированными врождёнными пороками сердца на фоне циркуляторной гипоксии развивается адаптивное

ремоделирование сосудистого русла и экстрацеллюлярного матрикса.

Определено, что материнская гемодинамика у женщин с неоперированными врождёнными пороками сердца сопровождается снижением частоты, АД, систолического и минутного объёмов крови, а также отрицательной корреляционной связью между утолщением синцитиокапиллярных мембран и показателями систолического и минутного объёмов крови в период 30-34 недели гестации. **Выявлено**, что гемодинамические показатели у женщин с хирургической коррекцией врождённого порока сердца характеризовались относительной стабилизацией и при этом наблюдалась отрицательная корреляционная связь между показателями минутного объёма крови и толщиной синцитиокапиллярных мембран.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обосновывается тем, что **представлены доказательства того**, что результаты проведенного исследования позволяют заключить, что гемодинамические расстройства в организме женщины с врождённым пороком сердца являются триггером морфологического ремоделирования плаценты, направленного на компенсацию изменений, обусловленных циркуляторной гипоксией в системе «мать-плацента-плод». На основании проведенного клинико-морфологического, иммуногистохимического исследования **разработан** и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики процессов адаптации к циркуляторной гипоксии ворсинчатого хориона с применением ангиогенных иммуногистохимических маркеров VEGF-A, CD34, а также маркеров экстрацеллюлярного матрикса – коллагенов III и IV типов и гладкомышечного актина. **Установлено**, что при скорректированных врождённых пороках сердца гемодинамические нарушения нивелируются, что обеспечивает физиологическое течение беременности с рождением в срок детей с более высокими антропометрическими параметрами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными

данными. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, при этом показаны их воспроизводимость, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: санного и ротационного микротомов; бинокулярным микроскоп «Micros Austria» и «Leica 1000», цифровой сканер Leica Aperio CS2; программное обеспечение Scan Scope, Leica; иммуностейнер Ventana Benemark XT. Для решения поставленных задач использован комплекс адекватных современных методов исследования. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили в программах Microsoft Excel и интегрированного пакета компьютерной обработки и анализа данных Statistical10.0.

Теория исследования построена на известных данных о морфологических критериях адаптации ворсинчатого хориона к факторам гипоксии; **идея базируется** на поиске различий между морфологическими признаками адаптации плаценты к циркуляторной гипоксии обусловленной наличием врождённого порока сердца у матери и при его хирургической коррекции в детском возрасте. **Использовано** сравнение собственных результатов и данных, полученных другими исследователями по клинко-морфологическим, иммунофенотипическим особенностям строения ворсинчатого хориона. **Установлено совпадение** части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о том, что в плаценте при неоперированном врождённом пороке сердца гестация сопровождается высоким риском осложнений беременности, родов, инволютивно-дистрофических изменений, при этом дети, рождённые от матерей с врождённой патологией сердца, имеют признаки гипотрофии. Используются репрезентативные группы пациентов, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературных данных и определении научной проблемы, планировании и проведении исследования, обработке и анализе результатов, статистическом анализе данных,

интерпретации результатов, сопоставления с имеющимися в литературе исследованиями и подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Рудюк Л.А. ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 16 декабря 2021 г. диссертационный совет постановил за решение научной задачи – определения механизмов повреждения и адаптивного сосудистого ремоделирования фетоплацентарной системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной врожденным пороком сердца у матери, включая случаи хирургической коррекции порока, имеющей значение для патологической анатомии, акушерства, перинатологии, кардиологии, присудить Рудюк Л.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за –16, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.177.01

д.м.н., профессор

Людмила Михайловна Михалёва

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.177.01

д.б.н.

Анна Михайловна Косырева



« 17 » _____ декабря _____ 2021 г.