

## Заключение

**диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 19 октября 2020 года № 5

О присуждении Руденко Екатерине Евгеньевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Иммуноморфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)» в виде рукописи по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия принята к защите 29 июня 2020г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0463 от 28.05.2020г.).

Руденко Екатерина Евгеньевна 1988 года рождения в 2011 году окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

С 2017 года обучается в заочной аспирантуре в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2018 года Руденко Екатерина Евгеньевна работает ассистентом кафедры патологической анатомии им. академика А.И.Струкова Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Иммуноморфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)» по специальности 14.03.03 – Патологическая анатомия выполнена на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Коган Евгения Алтаровна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, заведующая кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

Милованов Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России, лаборатория патологии репродукции, главный научный сотрудник;

Забозлаев Федор Георгиевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, патологоанатомическое

отделение, заведующий отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России г. Москва в своем положительном заключении, составленном членом-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором, Мишневым Олегом Дмитриевичем, заведующим кафедрой патологической анатомии лечебного факультета, указала что диссертационная работа Руденко Екатерины Евгеньевны «Иммунорфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития современных репродуктивных технологий. В исследовании Руденко Екатерины Евгеньевны решена важная научная задача - изучены иммунорфологические механизмы и участие плацентарных экзосом в развитии преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство) на материале плацент и биоптатов плацентарного ложа. По своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню и практической значимости диссертация Руденко Екатерины Евгеньевны «Иммунорфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)» полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента заведующего кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль – Куликова Сергея Владимировича; доктора медицинских наук, доцента заведующего кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород – Орлинской Натальи Юрьевны;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ все по теме диссертации общим объемом 2,04 печатных листа, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, 1 публикация в зарубежном издании, индексируемом в

международной базе Scopus, 3 работы в материалах конгресса (иностранные публикации), 5 статей в научно-практических журналах.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Evgeniya A. Kogan, Ekaterina **E. Rudenko**, Tatiana A. Demura, Nikolay V. Zharkov, Natalia S. Trifonova, Elvira V. Zhukova, Leonid S. Aleksandrov, Sofia N. Bayanova. Structural, immunohistochemical and molecular features of placentas and placental sites after in vitro fertilization with donor eggs (surrogate motherhood)// **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** -238 - 2019 p.68–72.
2. Коган Е.А., **Руденко Е.Е.**, Демура Т.А., Жарков Н.В., Трифонова Н.С, Баянова С.Н./ Патоморфологические особенности плацент и плацентарных площадок после экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки//**Архив Патологии**, т. 82, выпуск 1., - М.: - 2020, - с.23-29

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Проведено клинико-морфологическое исследование плацент и плацентарных площадок женщин при аллогенной беременности, являвшихся суррогатными матерями и реципиентами ооцитов в программах донации.

Установлено, что при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности в плаценте наблюдаются достоверно более выраженные морфологические изменения по сравнению с группой контроля, проявляющиеся в виде массивных отложений фибриноида в межворсинчатом пространстве и базальной пластинке, образования перивиллезного фибриноида с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, формирования хронического базального децидуита, хронического хориоамнионита, очагового виллита. При этом результаты иммуногистохимического

исследования плацент продемонстрировали, что инфильтраты при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности характеризуются накоплением CD138+ плазматических клеток, CD8+ Т-лимфоцитов, HLA-DR+дендритных клеток и CD56+ uNK-клеток, уменьшении количества CD25/4+ Treg.

Показано, что при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности плацентарное ложе характеризуется достоверным усилением лимфогистиоплазматитарной инфильтрации в периваскулярной области, увеличением количества МГК вневорсинчатого цитотрофобласта и нарушением ремоделирования спиральных и радиальных артерий по сравнению с контролем. При этом воспалительные инфильтраты в плацентарном ложе при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности характеризуются накоплением CD8+ Т-лимфоцитов, CD56+ NK-клеток, CD138+ плазматических клеток, HLA-DR+ дендритных клеток.

Продемонстрировано, что развитие преэклампсии в группах аллогенной беременности и в группе беременностей с собственными ооцитами сопровождается уменьшением экзосомальной активности синцитиотрофобласта ворсин, что подтверждается снижением содержания количества PLAP+, CD9+, CD81+ экзосом в клетках синцитиотрофобласта. На основании полученных данных уточнен механизм патогенеза преэклампсии, заключающийся в снижении экзосомальной активности синцитиотрофобласта, что является стереотипным процессом как для преэклампсии при аллогенной беременности, так и преэклампсии при беременности после ЭКО с собственными ооцитами.

#### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Подтверждена концепция нарушения иммунологической толерантности в маточно-плацентарной области при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности, а также методы статистической обработки данных. Полученные результаты убедительно показали нарушение иммунологической

толерантности при развитии преэклампсии, структурно проявляющееся формированием очагов хронического воспаления в точках наиболее тесного контакта материнских и плодовых тканей: в ворсинах (СТБ — материнская кровь), в децидуальной ткани (децидуа, ВВТ — гравидарный эндометрий), вокруг маточных сосудов (инвазивный трофобласт — миометрий, сосудистые структуры матери).

Определены новые механизмы патогенеза преэклампсии, базирующиеся на иммуномодулирующих свойствах плацентарных экзосом. При этом выявлено стереотипное изменение секреторной активности сициитиотрофобласта как в исследуемых группах, так и в группе сравнения, что может открыть новые возможности для ранней диагностики преэклампсии и для предимплантационного скрининга донорской бластоцисты.

Показаны особенности течения беременностей в группах суррогатных матерей и реципиентов ооцитов в зависимости от частоты несовпадений генов HLA II (DQA1, DQB1, DRB1) у реципиентов ооцитов и их детей.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Определены новые патогенетические подходы для профилактики и лечения преэклампсии как при физиологической беременности, так и при беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Данные о развитии хронического иммунного воспаления в маточно-плацентарной области при аллогенной беременности могут быть использованы для оптимизации тактики ведения беременности у суррогатных матерей и реципиентов ооцитов.

Данные об уровне экзосомальной активности трофобласта могут быть использованы для определения качества донорской бластоцисты.

Материалы диссертации используются в практической работе Университетской клинической больницы №2, Клиники акушерства и

гинекологии им. В.Ф. Снегирева (директор – д.м.н., проф. А.И. Ищенко), кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, а также при чтении лекций и проведении семинарских занятий по патологии перинатального периода для студентов 3 курса Института клинической медицины и Института здоровья детей на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Коган Е.А.).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: результаты получены при использовании современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ. Использованные методики применялись в соответствии с поставленными задачами. Использованы современные методы морфологических исследований (гистологический, иммуногистохимический, морфометрический, электрономикроскопический), что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

Использованы современные методы сбора материала и статистической обработки данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения.

Проведено сравнение авторских и литературных (отечественных и иностранных) данных по рассматриваемой тематике.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.



**Личный вклад соискателя состоит в том,** что автор самостоятельно разработала дизайн и программу исследования, провела анализ историй беременности и родов пациенток в исследуемых группах. Автор самостоятельно проводила гистологическое, иммуногистохимическое, морфометрическое исследования, принимала непосредственное участие в проведении сканирующей электронной микроскопии. Автором была проведена статистическая обработка и интерпретация результатов молекулярного исследования (ПЦР) крови матерей-реципиентов и рожденных детей в программах донации ооцитов и суррогатного материнства. Результаты перечисленных выше исследований были статистически обработаны с помощью статистических программ и интерпретированы автором.

Диссертантом лично сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 24 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

за присуждение ученой степени - 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 19 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Руденко Екатерине Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета

Дыдыкин Сергей Сергеевич

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Блинова Екатерина Валериевна



«21» октября 2020 года