

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

«25» сентября 2020 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Руденко Екатерина Евгеньевны тему
«Иммунорфологические механизмы развития преэклампсии беременности
у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с
использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное
материнство)» по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия
выполнена на кафедре патологической анатомии им. академика А.И.
Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет).

В 2011 году окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова по
специальности «Лечебное дело».

С 2017 г. по настоящее время обучается в заочной аспирантуре на кафедре
патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института
клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2018 г. и по настоящий момент является ассистентом кафедры
патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института

клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 950/Аз от 14 ноября 2019г.

Научный руководитель: Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена ростом частоты использования программ экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки (суррогатного материнства и донации ооцитов). По данным Российской ассоциации репродукции человека, за последние 10 лет произошло практически 10-ти кратное увеличение количества циклов с использованием донорской яйцеклетки (с 1,035 циклов в 2005г, до 10,670 в 2016г). Несмотря на тщательную прегравидарную подготовку реципиентов ооцитов и включение в программу суррогатного материнства только молодых, соматически здоровых фертильных женщин (согласно Приказу № 107н), при аллогенной беременности показана высокая частота развития осложнений, в частности, гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Возможно, высокий риск осложнений связан с нарушением иммунологической толерантности в системе мать-аллогенный плод. В последнее время активно исследуется иммуномодулирующая активность экзосом плацентарного происхождения. Роль плацентарных экзосом в патогенезе ПЭ изучается по следующим причинам: экзосомы отличаются по концентрации и типу переносимых белков и влияют на формирование иммунной толерантности у матери. ПЭ представляет серьезную угрозу для здоровья женщины и ее плода во время беременности и родов, повышает повышенный долгосрочный риск развития сердечнососудистых заболеваний, как у матери, так и у ребенка. Несмотря на годы изучения,

этиология и патогенез преэклампсии остаются до конца не ясными.

Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Диссертационная работа Руденко Е.Е. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований», номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

Научная новизна

Впервые установлено наличие стереотипных механизмов развития преэклампсии, связанных со снижением PLAP+, CD9+, CD81+ экзосом в синцитиотрофобласте ворсин плацент как при аллогенной беременности, так и при беременности после ЭКО с собственными ооцитами.

Впервые дана комплексная гистологическая и иммуногистохимическая характеристика плацент и плацентарного ложа при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности, с определением маркеров CD138, CD8, HLA-DR, CD56, CD25\4, PLAP, CD9, CD81.

Впервые установлено, что плаценты и плацентарное ложе на фоне аллогенной беременности при развитии преэклампсии характеризуются формированием очагов хронического иммунного воспаления, проявляющимися развитием хронического базального лимфоплазматитарного децидуита, хронического хориоамнионита, очагового виллита, лимфоплазматитарными инфильтратами в периваскулярных областях радиальных артерий.

Впервые показано накопление плазматических клеток, CD8+Т-лимфоцитов, HLA-DR+ дендритных клеток, CD56+ uNK-клеток, уменьшение количества

CD25⁺/4⁺ Treg в местах наиболее тесного контакта материнских и плодовых тканей в структурах плацент и плацентарного ложа при развитии преэклампсии, что может быть расценено как проявление нарушения иммунологической толерантности.

Научно-практическая значимость

Результаты проведенного исследования убедительно указывают на возможность использования полученных данных для разработки системы подбора суррогатных матерей, подготовки матерей-реципиентов. Дальнейшая разработка темы может положить основу для создания методов неинвазивной диагностики преэклампсии на основе определения раннего экзосомального профиля и молекулярного соответствия по системе HLA.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Руденко Е.Е., получены ей самостоятельно на кафедре патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автором проведен 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований, обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций.

Автором проведено ретроспективное и проспективное исследование случай-контроль, в которое были включены 110 пациенток. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах комплексного морфологического, иммуногистохимического и молекулярного исследований плацент и биоптатов плацентарного ложа достаточного количества женщин, беременность которых наступила в результате экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проверена первичная документация (истории беременности и родов, результаты морфологического, иммуногистохимического и молекулярного исследований плацент и биоптатов плацентарного ложа, наборы микрофотографий для морфометрического исследования).

Внедрение результатов диссертации в практику.

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 – д.м.н., проф. Коган Е.А.).

Основные материалы диссертации были доложены и обсуждены на конференциях:

XXX Европейском конгрессе по Патологии (Испания, Бильбао 8-12 сентября 2018г), XXXI Европейском конгрессе по Патологии (Франция, Ницца, 7-11 сентября 2019г), где работа стала лауреатом премии по Патобиологии; на

международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (27-28 февраля 2019 Москва), где работа стала лауреатом в секции «Репродукция»; Российском научном обществе патологоанатомов (2018, Москва).

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 11 научных работах соискателя, в том числе в 2-х статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в 1 публикации в зарубежном издании:

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. (SCOPUS)
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 (ВАК, SCOPUS)
3. Руденко Е.Е., Коган Е.А., Демура Т.А., Трифоновой Н.С., Жаркова Н.В. /Особенности экспрессии HLA-DR в плаценте при развитии ПЭ на фоне экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования, выпуск 1., - М.: - 2020, - с.7-10 (ВАК)

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Соответствие научной специальности

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия, отрасль науки – медицинские науки (п.1

– «распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных морфологических исследований при апапроъриспользовании современных технических возможностей патологической анатомии»).

Заключение

Диссертационная работа Руденко Е.Е. на тему «Иммуноморфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа Руденко Е.Е. соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

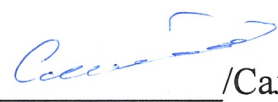
Диссертация Руденко Екатерины Евгеньевны ««Иммуноморфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Заключение принято на расширенной межучережденческой научной конференции кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); отдела патологической морфологии, лаборатории патологии репродукции человека ФГБНУ НИИ Морфологии человека.

Присутствовало на заседании 26 человек.

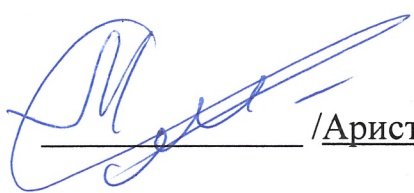
Результаты голосования: «за» - 26 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет,
протокол №18 от 25.02.2020г.

Председатель

д.м.н., профессор, профессор по кафедре
патологической анатомии им. академика А.И. Струкова
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)  /Салтыков Б.Б./

Согласовано:

Директор Центра аттестации
научно-педагогических работников

 /Аристер Н.И./