

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д.б.н., профессор РАН Д.В. Ребриков



09

2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Руденко Екатерины Евгеньевны на тему: «Иммуноморфологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

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 (ГАГ) и преэклампсии (ПЭ). Возможно, высокий риск осложнений связан с нарушением иммунологической толерантности в системе мать-аллогенный плод. Новым направлением в современной медицине является изучение экзосом, которые являются своеобразными структурами, формирующимися выростами цитоплазматической мембраны клеток, несущие в себе молекулярную информацию о клетке, из которой они образовались, и способные по кровотоку, межклеточной жидкости, лимфе разноситься по всему организму, оказывая при этом воздействие на регуляторные системы. 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 не только представляет серьезную угрозу для здоровья женщины и ее плода во время беременности и родов, но также повышает повышенный долгосрочный риск развития сердечнососудистых заболеваний, как у матери, так и у ребенка. Несмотря на годы изучения, этиология и патогенез ПЭ остаются до конца не ясными.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые дана комплексная гистологическая и иммуногистохимическая характеристика компонентов плацент и биоптатов миометриального сегмента плацентарного ложа у женщин, беременность которых наступила в результате экстракорпорального оплодотворения с

применением донорской яйцеклетки в программах донации ооцитов и суррогатного материнства в норме и при развитии преэклампсии. При этом следует подчеркнуть, что исследовалась не только плацента, но и плацентарное ложе – место прикрепления плаценты к эндометрию, где вневорсинчатый инвазивный трофобласт контактирует непосредственно с тканью матери и ее иммунной системой. Очень важно, что плацентарная площадка является одним из мест, где развивается иммунное воспаление вследствие нарушения иммунологической толерантности. Автором установлено, что плаценты и плацентарное ложе на фоне аллогенной беременности характеризуются формированием очагов хронического иммунного воспаления, тяжесть которого нарастает при развитии преэклампсии.

Впервые исследованы иммуногистохимические маркеры нарушения толерантности на материнско-плодовом интерфейсе (CD138, CD8, HLA-DR, CD56, CD25\4) в плацентах и биоптатах миометриального сегмента плацентарного ложа. Автором было найдено, что воспалительные инфильтраты в плаценте и в плацентарном ложе при развитии преэклампсии на фоне аллогенной беременности характеризуются накоплением CD138+ плазматических клеток, CD8+Т-лимфоцитов, HLA-DR+дендритных клеток и CD56+ uNK-клеток, уменьшением количества CD25\4+Treg клеток в участках контакта материнских и плодовых тканей, что может расцениваться как нарушение иммунологической толерантности в системе мать-плод.

Впервые проведено исследование экзосом плацентарного происхождения с использованием иммуногистохимического определения PLAP, CD9, CD81 положительных компонентов плацентарных экзосом в плацентах и биоптатах плацентарного ложа у женщин, беременность которых наступила в результате экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки в программах донации ооцитов и суррогатного материнства в норме и при развитии. Автору удалось

установить, что важным механизмом патогенеза преэклампсии является снижение экзосомальной активности синцитиотрофобласта, приводящее к нарушению иммунологической толерантности в системе мать-плод, что является стереотипным процессом как для аллогенной беременности, так и для беременности после ЭКО с собственными ооцитами.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (110 пациентов) с использованием современных морфологических методов исследования, адекватных поставленным задачам. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения исследования доложены на Всероссийских, региональных и международных конференциях и конгрессах.

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 9 научных работах соискателя, в том числе в 2х статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 публикации в зарубежном издании. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

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 соответствие по системе HLA.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным использование теоретических положений, сформулированных в диссертационном исследовании в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, неонатологии, а также кафедр фундаментальных наук.

Заключение.

Диссертационная работа Руденко Екатерины Евгеньевны «Иммуноморфологические 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 иммуноморфологические 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 «Иммуноморфологические 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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от «27 » августа 2020г.).

Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор


Мишнев Олеко Дмитриевич

«27» 08 2020г.

Подпись профессора Мишнева О.Д.. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
К.м.н., доцент



 Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru