

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Михайловой Валентины Анатольевны на тему
**«Естественные киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в
патогенезе привычного невынашивания беременности»**,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология

В связи с приоритетной задачей улучшения демографической ситуации в Российской Федерации актуальным вопросом здравоохранения является снижение частоты репродуктивных патологий. Невынашивание беременности является многофакторным состоянием, которое может развиваться в силу нарушений как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) в статистической оценке причин невынашивания составляет по разным данным от 5% до 25%. Факторами риска развития ПНБ являются увеличение возраста женщины, количество предыдущих выкидышей, неблагоприятные факторы внешней среды, анатомические аномалии развития половых органов, генетические аномалии формирующихся эмбрионов, нарушения в работе эндокринной системы, иммунологические факторы. К последним относят наличие антифосфолипидных антител и дисфункциональные нарушения клеток естественных киллеров (НК-клеток). В литературе представлены противоречивые сведения, касающиеся прогностической ценности определения количества НК-клеток в периферической крови при ПНБ. В части исследований повышение количества НК-клеток в крови до наступления беременности имело ассоциацию с развитием ПНБ, в то время, как в других работах взаимосвязи выявлено не было. Известно, что в первом триместре беременности количество НК-клеток в матке возрастает, предположительно большая часть этих клеток представлена регуляторной популяцией. Представляет интерес исследование закономерностей взаимодействия НК-клеток с клетками микроокружения в матке и их участия в регуляции инвазии клеток плодового происхождения (трофобласта) в децидуальную оболочку. Сбор данных о функциональных особенностях НК-клеток матки затруднен в силу специфики получения биологического материала, а также в связи с ограниченными возможностями воспроизведения факторов микроокружения матки при исследовании. В связи с этим, актуальна разработка моделей клеточных взаимодействий, включающих НК-клетки, клетки трофобласта, а также растворимые факторы плаценты.

Исходя из этого, актуальность диссертационной работы Михайловой В.А., посвященной экспериментальному исследованию характеристик естественных киллеров в условиях взаимодействия с клетками трофобласта и определению роли этих клеток в развитии ПНБ, не вызывает сомнений.

Автореферат диссертации представлен на 46 страницах, хорошо иллюстрирован и отражает основные разделы работы. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели, что способствовало ее успешной реализации.

Автором разработана модель взаимодействия NK-клеток с клетками трофобласта с использованием клеточных линий NK-92 и JEG-3. Впервые охарактеризовано модулирующее влияние клеток трофобласта в отношении NK-клеток, выделены такие ключевые факторы этого взаимодействия, как цитокин TGF β , проапоптотические рецепторы и мембранные микровезикулы. Впервые установлено, что NK-клетки под влиянием растворимых факторов плаценты могут мигрировать через трофобластический барьер, при этом изменяя свой фенотип, что отражает один из механизмов формирования пула NK-клеток децидуальной оболочки. В автореферате диссертации отражена впервые продемонстрированная экспрессия клетками трофобласта белка серпина B9, инактивирующего GrzB, что указывает на наличие механизмов защиты от апоптоза у клеток трофобласта. Автором впервые установлено, что длительное взаимодействие с клетками трофобласта приводит к снижению цитотоксического потенциала NK-клеток. Полученные с использованием перевиваемых культур клеток данные сопоставлены с оценкой характеристик клеток, полученных из первичного клинического материала. В автореферате отражено продемонстрированное в работе снижение экспрессии CD56 NK-клетками периферической крови женщин с ПНБ в секреторной фазе менструального цикла. Автором впервые оценена пролиферация NK-клеток периферической крови пациенток с ПНБ в разных фазах цикла и в случае наступления беременности, в присутствии клеток трофобласта *in vitro*. В работе были получены новые данные об изменении цитотоксичности NK-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта при ПНБ.

Теоретическое значение диссертационной работы состоит в предложенной концепции о наличии контроля клетками трофобласта функциональной активности NK-клеток при беременности, который выражается в регуляции миграции NK-клеток в маточно-плацентарный комплекс, приобретении ими фенотипа децидуальных NK-клеток и изменении ими профиля экспрессии транскрипционных факторов и секреции цитокинов. Практическое значение диссертационной работы состоит в экспериментальном обосновании оценки цитотоксической активности NK-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта.

Достоверность полученных результатов, обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, не вызывает сомнений и обусловлена применением разнообразных методических подходов, достаточным объемом клинического материала, корректной статистической обработкой данных. На основании полученных результатов сформулировано 10 выводов, предложены практические рекомендации по использованию разработанных методических подходов к оценке функциональной активности NK-клеток. Автором изложены предполагаемые перспективы дальнейшей разработки темы. По результатам исследования опубликованы 24 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 10 из статей опубликованы в научных журналах, индексируемых базами Web of Science и Scopus, получено 3 патента РФ.

Таким образом, представленные в автореферате диссертации данные, их научная новизна, теоретическая и практическая значимость позволяют заключить, что диссертационная работа Михайловой Валентины Анатольевны «Естественные

киллеры: взаимодействие с клетками трофобласта и роль в патогенезе привычного невынашивания беременности» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным пп. 9 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология.

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий 2-м отделением акушерским
патологии беременности
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Тетраушвили Нана Картлосовна

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4
Тел.: +7 (495) 438-14-77
E-mail: tetrauly@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Тетраушвили Н.К. заверяю

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Кан Наталья Енкиновна

«24» ноября 2023г.