

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертационной работы**

**Кречетовой Любови Валентиновны**

**на тему «Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше»,**

**представленную на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук по специальности**

**14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность работы**

Диссертационная работа Кречетовой Л.В. посвящена актуальной проблеме, представляющей теоретический и практический интерес для клинической иммунологии, – изучению механизмов развития толерантности к антигенам плода отцовского происхождения, определению факторов, способствующих нарушениям этого процесса у женщин с привычным выкидышем, влиянию на состояние иммунной системы аллоиммунизации, проводимой с целью иммунокоррекции. Несмотря на достаточно активное изучение роли иммунных механизмов в патогенезе ранних осложнений беременности в течение уже многих лет, закономерности формирования толерантности и изменения реагирования на аллоантигены, приводящие к нарушениям гестационного процесса, недостаточно ясны. В связи с этим проведенное исследование является безусловно актуальным.

Диссертационное исследование выполнено на обширном клиническом материале (725 супружеских пар) с выделением группы с редкой в общей популяции патологией (131 пара с привычным выкидышем неясного генеза), которой при подготовке к беременности и на сроках беременности 5-6 и 8 - 9 недель проведена иммуноцитотерапия, или иммунизация лимфоцитами супруга. Контрольные группы включали 28 фертильных женщин и 85 женщин с физиологическим течением беременности. В работе использованы современные методы, в том числе высокоинформативный метод проточной цитометрии для определения фенотипа лимфоцитов периферической крови, оценки экспрессии

раннего активационного антигена CD69 на поверхности лимфоцитов, внутриклеточной экспрессии транскрипционных факторов FOXP3 и ROR $\gamma$ t, определения содержания антиотцовских антилейкоцитарных антител и продукции цитокинов мультиплексным методом. Полученные результаты проанализированы с применением адекватных методов статистики.

### **Научная новизна**

Автором впервые показано, что аллоиммунизация у женщин с идиопатическим привычным выкидышем приводит к формированию провоспалительной направленности иммунных реакций на ранних сроках беременности. В работе выявлено, что маркером высокой вероятности выкидыша на фоне проведения аллоиммунизации является сниженное количество CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> лимфоцитов и низкая экспрессия транскрипционного фактора ROR $\gamma$ t. Впервые установлено, что у пациенток с выкидышем на ранних этапах гестационного процесса на CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клетках периферической крови увеличивается экспрессия маркера ранней активации лимфоцитов CD69, что можно использовать в качестве прогностического критерия возможного выкидыша.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Основные положения диссертационной работы имеют несомненное как теоретическое, так и практическое значение. Автором разработана научная концепция иммунных механизмов формирования толерантности к фетальным антигенам у женщин с привычным выкидышем аллоиммунного генеза, основанная на необходимости двойной стимуляции иммунной системы беременной: факторами, продуцируемыми развивающимся плодом и антигенной стимуляцией лимфоцитами партнера. Практическое значение заключается в выявлении иммунологических показателей, свидетельствующих о нарушениях в состоянии иммунной системы женщин с идиопатическим привычным выкидышем уже вне беременности, показателей для персонализированного назначения иммуноцитотерапии в лечении



идиопатического привычного выкидыша, показателей, прогнозирующих потерю беременности в 5-6 недель после проведенной иммунизации при подготовке к беременности, а также показателей в 12 недель гестации для успешного пролонгирования беременности. Предложен метод оценки появления антиотцовских антилейкоцитарных антител после иммунизации, на основе которого обоснована достаточность двух процедур иммунизации как вне беременности, так и в I триместре гестации, что имеет важное практическое значение. В диссертационной работе разработано эффективное лечение с использованием иммуноцитотерапии при подготовке к беременности и в ранние сроки беременности, в результате которого наблюдалось пролонгирование беременности до доношенного срока с рождением жизнеспособного ребенка в 84% случаев.

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом клинических исследований, получением патентов, публикациями 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. Выводы и положения, выносимые на защиту, отражают полученные автором данные и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат иллюстрирован большим количеством рисунков, облегчающих восприятие достаточно сложного материала, оформлен традиционно и отражает все основные положения диссертации, принципиальных замечаний к нему нет.

Таким образом, представленная работа является законченным научно-квалификационным трудом. По актуальности, новизне, научно-практической значимости результатов, по объему проведенных исследований диссертационная работа Любови Валентиновны Кречетовой полностью соответствует требованиям п.п.9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г.

№ 335, от 2 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор Кречетова Любовь Валентиновна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая лабораторией  
иммуноморфологии воспаления,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт морфологии человека»  
Министерства науки и высшего  
образования Российской Федерации *Макарова* Макарова Ольга Васильевна  
*26.11.2018*

Данные об авторе:

Макарова Ольга Васильевна – доктор медицинских наук (14.03.15 – патологическая анатомия), профессор, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, Телефон/факс: (499)120-80-65  
e-mail [morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru)

Подпись д.м.н. профессора Макаровой Ольги Васильевны заверяю

Ученый секретарь



*М*  
Михайлова Л.П.