

Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по докторской диссертации Кречетовой Любови Валентиновны на тему «Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор Бляхер Мария Сергеевна, (председатель)

Доктор биологических наук Алешкин Андрей Владимирович

Доктор биологических наук, профессор Лютов Андрей Германович

Доктор медицинских наук Топтыгина Анна Павловна

Доктор медицинских наук Федоскова Татьяна Германовна

Диссертационная работа Кречетовой Любови Валентиновны соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

Научные консультанты:

Николаева Марина Аркадьевна доктор биологических наук (14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, лаборатория клинической иммунологии, ведущий научный сотрудник;

Тетрашвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук (14.01.01. – Акушерство и гинекология), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 2-ое акушерское отделение патологии беременности, заведующий отделением.

Работа посвящена раскрытию механизмов формирования толерантности иммунной системы матери к аллоантигенам плода и выявлению отклонений в функционировании этих механизмов на ранних сроках беременности у пациенток с привычным выкидышем как основы контроля протекания беременности и оценки эффективности иммунокоррекции у пациенток с данной акушерской патологией.

В ходе проведенного исследования Кречетовой Л.В. впервые установлено, что иммуноцитотерапия (аллоиммунизация) приводит к формированию провоспалительной направленности иммунных реакций на ранних сроках беременности у женщин с идиопатическим привычным выкидышем.

Впервые показано, что сниженная доля Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{high} и экспрессией транскрипционного фактора ROR γ t, обеспечивающих развитие воспалительных процессов, на ранних этапах гестационного процесса свидетельствует о высокой вероятности выкидыша на фоне проведения аллоиммунизации.

Впервые обнаружено усиление экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов CD69 на поверхности Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺), но не NK-клеток в периферической крови на ранних этапах гестационного процесса у пациенток с выкидышем, что указывает на важную роль активированных Т-лимфоцитов в распознавании антигенов развивающегося плода и на возможность использования оценки содержания активированных Т-лимфоцитов в качестве прогностического фактора последующего выкидыша.

Впервые с помощью использования маркера ранней активации лимфоцитов CD69 для оценки блокирующей активности аутологичной сыворотки показана динамика неспецифической иммуносупрессии у женщин с пролонгированной беременностью, которая заключается в высокой блокирующей активности в первом и третьем триместрах и низкой – во втором триместре, при этом в первом триместре срок 8-9 недель характеризуется минимальной блокирующей активностью в гестационном периоде в целом.

Впервые показана динамика Th1/Th2 баланса цитокинов, продуцируемых *in vitro* лимфоцитами периферической крови женщин с пролонгированной беременностью, а именно: на ранних стадиях и в конце беременности преобладают воспалительные реакции, сдвиг в сторону провоспалительной направленности реакций наблюдается в средние сроки гестации

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в подтверждении необходимости провоспалительного состояния женской иммунной системы на ранних этапах беременности. Полученные данные об отсутствии изменений в субпопуляционном составе

лимфоцитов периферической крови у женщин с идиопатическим привычным выкидышем после предгестационной аллоиммунизации, а также данные о нормализации содержания NK-клеток, CD200⁺ клеток, Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127^{low/-} в 12 недель гестации на фоне иммунизации партнерскими лимфоцитами в I триместре позволяют сформулировать дальнейшее направление исследований, связанное с выявлением характера связей показателей, отражающих состояние иммунной системы пациенток с идиопатическим привычным выкидышем при беременности, развивающейся на фоне иммунокоррекции, с уровнем факторов ранней беременности, для более глубокого понимания механизмов, способствующих успешному формированию толерантности иммунной системы к отцовским антигенам плода и пролонгированию беременности.

На основании информативных иммунологических показателей разработаны практические рекомендации по персонифицированному назначению аллоиммунизации в лечении идиопатического привычного выкидыша и по оценке эффективности аллоиммунизации. В работе обоснована оценка содержания в периферической крови пациенток с идиопатическим привычным выкидышем вне беременности субпопуляций с киллерной активностью CD56⁺, CD3⁻CD56⁺CD16⁺ и CD3⁺CD56⁺CD16⁺ в качестве основы для персонифицированного назначения аллоиммунизации в предгестационной подготовке, а также оценка содержания субпопуляций CD56⁺, CD3⁻CD56⁺CD16⁺, CD3⁻CD16⁺, CD200⁺, CD3⁻CD8⁺ в 5-6 недель гестации – для персонифицированного назначения аллоиммунизации в I триместре беременности. В результате проведенной работы выбран оптимальный способ определения антиотцовских антилейкоцитарных антител в сыворотке крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем (патент РФ №2614729) и обоснована достаточность двух процедур иммунизации в предгестационной подготовке.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику акушерских отделений патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований с использованием современных и высокочувствительных методов с автоматизированным учетом и оценкой результатов, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Научные положения и выводы, сформулированные Кречетовой Л.В., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и представлены на 20 международных и региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 47 печатных работ, из которых 25 статей в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, и 11 публикаций, индексируемых в базе данных Scopus.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Проверка диссертации в системе «Антиплагиат» показала 89,17% оригинальности исследования.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве **ведущей организации** рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласие ведущей организации имеется.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

1. Малиновская Валентина Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория онтогенеза и коррекции системы интерферона, заведующая лабораторией (специальность 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)

2. Свитич Оксана Анатольевна, член корр. РАН, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория молекулярной иммунологии, заведующая лабораторией (специальность 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)

3. Левкович Марина Аркадьевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ростовской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, ведущий научный сотрудник (специальность 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)

Согласие оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите докторскую диссертацию Кречетовой Любови Валентиновны на тему «Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

Председатель:

главный научный сотрудник лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор

Бляхер М.С.

Члены комиссии:

главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии
и биотехнологии бактериофагов
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
доктор биологических наук

Алешкин А.В.

Заместитель генерального директора
ЗАО «Иммуно-гем»
доктор биологических наук, профессор

Лютов А.Г.

ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук

Топтыгина А.П.

ведущий научный сотрудник научно-консультационного отдела
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»
Федерально медико-биологического агентства России
доктор медицинских наук

Федоскова Т.Г.