

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Менжинской Ирины Владимировны на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования

Невынашивание беременности остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и имеет важное медико-социальное и экономическое значение. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% от всех желанных беременностей. Очень важно осознавать, что прервавшаяся беременность наносит женщине не только психологическую травму, но и отрицательно сказывается на состоянии ее репродуктивного здоровья в целом, что еще больше затрудняет решение данной проблемы. В структуре привычных потерь беременности у 20% женщин наблюдаются аутоиммунные нарушения, которые оказывают влияние на все стадии репродуктивного процесса, включая оогенез, имплантацию и беременность. Несмотря на большое количество опубликованных работ по проблеме аутоиммунитета, остается практически неисследованной прогностическая роль аутоантител различной специфичности для оценки течения и исхода беременности, не разработаны соответствующие методы диагностики.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Менжинской Ирины Владимировны, целью которой является определить

диагностическое, прогностическое и патогенетическое значение антител к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам при привычном невынашивании беременности у женщин на основе совершенствования методов выявления антител, изучения их физико-химических, иммунохимических свойств и ассоциации с акушерской патологией, является крайне актуальной и современной.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений.

Впервые с использованием новых модификаций ИФА показано повышенное образование антител к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону классов G, A и M у женщин с привычным невынашиванием беременности. Установлена ассоциация данной патологии с высокоавидными антителами к гормонам функционально активных подклассов G1 и G2, с антителами, направленными к эпитопам β -субъединицы хорионического гонадотропина, определяющим специфичность и биологическую активность гормона.

Впервые установлено, что антитела к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону являются независимыми факторами риска привычного невынашивания беременности на ранних сроках и угрожающего выкидыша в I триместре беременности. Во время беременности антитела к хорионическому гонадотропину ассоциируются с высоким риском угрозы ее прерывания в I триместре, плацентарной недостаточности и хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антитела к прогестерону – с высоким риском гипоплазии хориона в I триместре беременности.

Впервые у женщин с привычным невынашиванием беременности охарактеризован широкий спектр антифосфолипидных антител,

включающий кроме антител к кардиолипину, β 2-гликопротеину-I и ВА, антитела к аннексину А5, комплексу фосфатидилсерин/протромбин и фосфатидилэтаноламину.

Выявлена ассоциация привычного невынашивания беременности с IgG-антителами к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I подкласса G2 с высоким и средним уровнем авидности и высокоавидными IgG-антителами к аннексину А5, повышенная вероятность наличия антител к домену I при средних и высоких уровнях IgG-антител к β 2-гликопротеину-I. Установлено, что IgG-антитела к β 2-гликопротеину-I и аннексину А5 являются независимыми факторами риска привычного невынашивания беременности на ранних сроках.

Впервые показана ассоциация повышенного уровня антител к хорионическому гонадотропину человека и антифосфолипидных антител с активацией системы комплемента по классическому пути и высоким риском образования анти-C1q антител, способствующих повышению активности комплемента.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Автором показано, что привычное невынашивание беременности у женщин ассоциируется с повышенным образованием поликлональных антител к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону, высокоавидных IgG-антител подклассов G1 и G2. Установлено, что антитела к гормонам являются независимыми факторами риска привычного невынашивания беременности на ранних сроках и угрожающего выкидыша в I триместре беременности и имеют высокую диагностическую значимость для данной патологии. Антитела к хорионическому гонадотропину человека представляют собой гетерогенную группу антител, взаимодействующих с

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования сформулирована научная концепция формирования иммунопатологического процесса, опосредованного антителами к хорионическому гонадотропину человека, прогестерону, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, у женщин с осложненным течением и потерей беременности, что способствует более полному пониманию патогенеза привычного невынашивания беременности.

Разработаны и адаптированы для практического использования новые модификации ИФА для определения антител к хорионическому гонадотропину человека, пептидным последовательностям β -субъединицы гормона и прогестерону, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов (M, G, A, E) и подклассам IgG в сыворотке (плазме) крови человека.

Показана высокая диагностическая значимость антител к этим гормонам для привычного невынашивания беременности на ранних сроках и угрожающего выкидыша в I триместре беременности, прогностическое значение выявления антител к хорионическому гонадотропину человека для угрозы прерывания беременности в I триместре, плацентарной недостаточности и хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антител к прогестерону для гипоплазии хориона в I триместре беременности.

При исследовании спектра антифосфолипидных антител установлено, что наиболее высокую диагностическую значимость для привычного невынашивания беременности на ранних сроках имеют IgG-антитела к β 2-гликопротеину-I и аннексину A5. Определение антител к аннексину A5, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным невынашиванием, серонегативных на антитела,

отнесенные к критериям антифосфолипидного синдрома. Оценка avidности антител, подклассов IgG и специфичности к домену I β 2-гликопротеина-I способствует стратификации женщин по риску развития тромбоза и осложнений беременности.

Комплексная диагностика привычного невынашивания беременности, предусматривающая определение профиля антител к гормонам (хорионическому гонадотропину человека, прогестерону), антифосфолипидных антител и оценку состояния системы комплемента, позволяет уточнить патогенез привычного невынашивания, прогнозировать течение и исход беременности.

Достоверность и апробации результатов исследования

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточный объем наблюдений, использование широкого спектра современных иммунологических методов исследования, в том числе автоматических анализаторов с полной автоматизацией процесса проведения анализа, учета и оценки результатов, обеспечивающих высокую точность определения, а также адекватных методов статистического анализа данных.

Диссертационная работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 4 июня 2018 года (протокол № 6). Материалы работы широко представлены на всероссийских и международных конгрессах и форумах. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность и научно-исследовательскую работу лаборатории клинической иммунологии, 1-ого и 2-ого отделений акушерских патологий беременности и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 43 печатных работы, 27 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. По теме диссертации получено 2 патента РФ на изобретения. Получено разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 376 страницах, содержит 46 таблиц и 46 рисунков. Библиография включает 606 источников (26 на русском, 580 на английском языках). Диссертация написана хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой.

Во введении раскрывается актуальность исследования, представлены цели и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 представлен обзор основных иммунологических феноменов, отражающих роль аутоиммунитета в нарушении репродуктивной функции в свете современных представлений. Проведен анализ основных направлений изучения роли антител к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам в генезе невынашивания беременности. Показана ведущая роль аутоиммунных нарушений при привычной потере беременности. Из обзора вытекает актуальность цели и задач исследования.

Глава 2 включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Методы обследования и статистической обработки данных соответствуют целям и задачам работы.

В главе 3 изложены результаты, полученные лично автором. Предложены модификации иммуноферментного анализа для определения антител к гормонам в сыворотке (плазме) крови человека. Определены физико-химические и иммунохимические свойства, распространенность и диагностическое значение антител к гормонам и антифосфолипидных

антител при привычном невынашивании беременности у женщин. Представлены результаты исследования специфичности антител к хорионическому гонадотропину и прогестерону у данного контингента пациенток. Дана характеристика системы комплемента у женщин с антителами к гормонам и антифосфолипидными антителами и иммунного статуса у женщин с привычным невынашиванием беременности, серопозитивных на антитела к хорионическому гонадотропину человека. Обозначена взаимосвязь антител к гормонам с акушерской и гинекологической патологией у женщин с привычным невынашиванием беременности. Определены особенности клинико-anamнестических данных, течения и исхода беременности у пациенток с антителами к хорионическому гонадотропину человека и их прогностическое значение.

Глава 4 содержит обсуждение полученных результатов, их интерпретацию и сравнительный анализ с данными других авторов.

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о патогенетической взаимосвязи повышенного образования антител к гормонам и аФЛ с активацией системы комплемента, нарушениями гемостаза и акушерской патологией, что способствует развитию представлений об иммунопатологических процессах, содействующих потере беременности при привычном невынашивании, открывает перспективное направление для дальнейших исследований в области иммунологии репродукции, связанное с изучением иммунных патогенетических механизмов нарушения функции репродуктивной системы и патологии беременности, в частности, образования аутоантител к гормонам и их рецепторам, а также поиска перспективных серологических маркеров АФС и создания новых диагностических тест-систем.

В заключении обоснованы основные научные положения. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают

результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Тематика диссертационного исследования посвящена изучению иммунитета и его нарушений (аутоиммунных процессов), исследованию свойств антител, их патогенетического значения, разработке методов диагностики иммунопатологических процессов при привычном невынашивании беременности, затрагивающем значительную часть женщин репродуктивного возраста.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

- 1) В чем состоит патогенетическая значимость высокоавидных IgG антител к ХГЧ и прогестерону при привычном невынашивании беременности?
- 2) Как можно объяснить повышение относительного содержания клеток CD56+ у пациенток с привычным невынашиванием беременности, серонегативных на антитела к ХГЧ?

Вопросы и замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств работы, и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работы в целом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ирины Владимировны Менжинской на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности» является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области клинической иммунологии, аллергологии: сформулирована концепция формирования иммунопатологического процесса, ассоциированного с антителами к гормонам (хорионическому гонадотропину человека, прогестерону), фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, у женщин с привычным невынашиванием беременности, охарактеризованы иммунохимические свойства антител, определены патогенетическая роль и значение этих антител для диагностики и прогнозирования потери беременности, разработаны методы диагностики.

Диссертационная работа Ирины Владимировны Менжинской на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09– клиническая иммунология, аллергология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства

Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 02 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям, на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Менжинская Ирина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09– клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

Левкович Марина Аркадьевна

«23» 10 2019 г.

Подпись М.А. Левкович заверяю
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент



Н.Г.Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, Тел.— +7(863) 250-42-00, эл.почта: okt@rostgmu.ru