

ОТЗЫВ

на диссертационную работу МЕНЖИНСКОЙ Ирины Владимировны на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования

Диссертация Менжинской И.В. «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности» посвящена одной из самых старых и не потерявших актуальность до нашего времени проблем акушерства и гинекологии – привычному невынашиванию беременности. Снизившись ко второй половине XX века до 4-5 % в развитых странах среди всех женщин репродуктивного возраста, этот уровень сохраняется уже на протяжении нескольких десятилетий, несмотря на использование новых медицинских технологий. Несмотря на многообразие причин, приводящих к невынашиванию, в большинстве случаев, за исключением анатомических факторов, одну из основных ролей играют нарушения иммунологических взаимоотношений материнского организма и плода.

В настоящее время существует лишь одна целостная физиологическая модель беременности, расценивающая плод как аллотрансплантат в организме матери. При этом благополучное развитие беременности, начиная от процесса оплодотворения и имплантации и до родов зависит от конструктивного взаимодействия двух генетически чужеродных организмов, что определяется формированием иммунологической толерантности материнского организма и плода.

Среди тех причин, которые могут вызывать как нарушение иммунологической толерантности, так и патофизиологические изменения свёртывающей системы и микроциркуляции, в том числе и за пределами фето-плацентарного комплекса важнейшее место занимают аутоиммунные процессы. Среди них особую роль играют различные формы патологии, связанные с формированием антител к неорганотипическим антигенам, в первую очередь к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам. К патологии беременности, в частности к её невынашиванию могут приводить также и антитела к репродуктивно значимым гормонам – хорионическому гонадотропину и прогестерону. И, если роли антифосфолипидных антител в патологии беременности уделяется достаточно много внимания, то значение антител к гормонам в репродуктивной патологии изучено недостаточно. При этом как в том, так и в другом случае имеется множество противоречивых точек зрения как на диагностические, так, особенно и на терапевтические подходы в этих ситуациях.

Во многом противоречивость имеющихся данных связана с диагностическими сложностями, обусловленными технологическими трудностями при создании тест-систем к низкомолекулярным компонентам – фосфолипидам и стероидам, что делает весьма актуальной и разработку новых лабораторных подходов к их конструированию.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Менжинской Ирины Владимировны, целью которой является определение диагностического, прогностического и патогенетического значения 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 весьма актуальной и современной.

Научная новизна исследования

И.В. Менжинской впервые с использованием инновационных тест-систем, разработанных автором, определена возможная роль антител к хорионическому гонадотропину и прогестерону в формировании привычного невынашивания беременности. При этом диссертантом прослежена зависимость частоты этой патологии и симптомов сопровождающего её угрожающего выкидыша, плацентарной недостаточности, гипоплазии хориона, в зависимости от авидности, принадлежности к различным классам (M, G, A, E) и подклассам иммуноглобулинов и их эпитопной принадлежности как в отношении антител к гормонам, так и фосфолипидам.

В диссертационной работе доказана важная роль именно высокоавидных антител в реализации патологических процессов, приводящих в конечном итоге к преждевременному прерыванию беременности.

Автором показана важная роль нарушений в системе комплемента (в частности, появление антител к C1, дефицит C3 и C4-компонентов комплемента) у женщин с циркулирующими антифосфолипидными антителами, что может приводить к развитию тромбофилических процессов и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, которые могут приводить не только к потере плода, но и тяжёлым осложнениям со стороны материнского организма.

Особый интерес представляет новый подход к созданию диагностических тест-систем для выявления антител к прогестерону и β -субъединице ХГЧ, на основе получения высокоаффинных поликлональных антител.

Сконструированные автором тест-системы позволили использовать их не только с целью прогнозирования невынашивания беременности, но и для диагностики нарушений оварио-менструального цикла.

Диссертантом научно обоснована роль «некритериальных» (с точки зрения постановки диагноза антифосфолипидного синдрома) антител в

патогенезе невынашивания беременности, в первую очередь антител к аннексину V, что позволяет расширить диагностический спектр оценки рисков невынашивания беременности.

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

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

Диссертантом показано, что привычное невынашивание беременности у женщин ассоциируется с повышенным образованием поликлональных антител к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону, высокоавидными IgG-антителами подклассов G1 и G2.

Диссертантом установлено, что антитела к прогестерону и ХГЧ являются самостоятельными факторами, ассоциированными с привычным невынашиванием беременности, что подтверждается существенно большей частотой их выявления у женщин с акушерской патологией как при настоящей, так и при предыдущих беременностях.

И.В. Менжинской результатами представленного исследования подтверждена и обоснована необходимость определения расширенного спектра антител к фосфолипидам (фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерину/протромбину) и ассоциированным с ними белкам (β 2-гликопротеину, аннексину V).

У женщин с привычным невынашиванием беременности особый интерес при этом представляют результаты работы по определению антител к домену-1 β 2-гликопротеина.

Диссертантом обоснована важность оценки компонентов комплемента, участвующих в реализации коагулопатий у женщин с привычным невынашиванием беременности с циркулирующими антителами к фосфолипидам и хорионическому гонадотропину.

Показано, что выявление антител к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону имеет прогностическое значение для течения и

исхода беременности. Наличие антител к хорионическому гонадотропину человека ассоциируется с высоким риском развития угрожающего выкидыша на раннем сроке, плацентарной недостаточности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тогда как антитела к прогестерону представляют фактор риска гипоплазии хориона в I триместре беременности. Взаимосвязь повышенного образования антител к гормонам с активацией системы комплемента, осложнениями и потерей беременности предполагает патогенетическое значение данных антител при привычном невынашивании беременности.

Теоретическая и практическая значимость

Новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнения. На основании полученных результатов И.В. Менжинской сформулирована научная концепция формирования иммунопатологического процесса, ассоциированного с антителами к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, у женщин с осложненным течением и потерей беременности, что способствует более полному пониманию патогенеза привычного невынашивания беременности. Работа диссертанта открывает перспективное направление исследований в области иммунологии репродукции, связанное с иммунными механизмами нарушения функции репродуктивной системы и развития патологии беременности, опосредованных антителами к гликопротеиновым и стероидным гормонам, поиском новых серологических маркеров и созданием диагностических тестов.

Несомненную практическую значимость имеют выполненные в ходе диссертационного исследования работы по конструированию, созданию и внедрению в клинко-диагностическую практику инновационных тест-систем для выявления антител к гормонам - хорионическому гонадотропину и прогестерону.

Показана высокая диагностическая значимость антител к гормонам для привычного невынашивания беременности и прогностическое значение их

выявления для осложнений беременности. Диссертантом установлена высокая диагностическая значимость IgG-антител к β 2-гликопротеину-I и аннексину V для привычного невынашивания беременности. Показано, что определение антител к аннексину V, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома, а оценка avidности, подклассов IgG и эпитопной специфичности антител способствует стратификации женщин по риску осложнений беременности. Предложенная автором комплексная диагностика, основанная на определении профиля антител к гормонам и антифосфолипидных антител, способствует уточнению патогенеза привычного невынашивания и прогнозированию течения и исхода беременности.

Созданные и внедренные тест-системы для выявления антител к гормонам могут быть использованы также и для диагностики других форм репродуктивной патологии.

Достоверность и апробация результатов исследования

Достоверность научных положений и обоснованность выводов обеспечены достаточными размерами выборки и большим объемом материала исследования, объективностью и адекватностью выбранных методик, соответствующих задачам исследования. Планирование и проведение исследований для решения поставленных задач основывалось на использовании комплекса современных методов и подходов. Для анализа полученных результатов адекватно использовались валидные методики и статистические критерии, что подтверждает правильность их интерпретации и достоверность выводов исследования. Основные положения диссертации сформулированы четко, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенного исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

По материалам диссертации автором опубликованы 43 печатные работы, в том числе 27 статей в рецензируемых научных изданиях.

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности и научно-исследовательской работе лаборатории и трех клинических отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа И.В. Менжинской построена по традиционному плану и состоит из введения, глав «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 376 страницах компьютерного текста, содержит 46 таблиц и 46 рисунков. Список литературы включает 606 источников, 26 на русском и 580 на английском языках.

Во введении показана актуальность темы исследования и степень ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературы содержит сведения об иммуногенетических аспектах аутоиммунитета, механизмах генерации аутоантигенов и индукции аутоиммунитета, антифосфолипидных антителах у женщин с репродуктивными потерями и их мишеневых антигенах, антителах к хорионическому гонадотропину, другим гипофизарным гонадотропинам и стероидным гормонам, биологической функции гормонов во время беременности. Подробно описаны патогенетические механизмы опосредованного антифосфолипидными антителами тромбоза и потери беременности и участие в них системы комплемента.

Особый интерес при прочтении обзора представляет эволюция взглядов на изучение роли антител к гормонам и фосфолипидам в патогенезе репродуктивной патологии, в первую очередь привычного невынашивания беременности. При этом автор опиралась не только на иммунологические и

клинические аспекты, но и на биохимические и патоморфологические стороны развития этих патологий.»

В главе «Материалы и методы исследования» приводится характеристика клинических групп и представлены использованные методы исследования, включающие современные, объективные, высокочувствительные и специфические методы, автоматические анализаторы, обеспечивающие высокую точность определения, а также адекватные методы статистического анализа данных. Особую ценность имеют разработанные автором инновационные тест-системы для определения гормонов.

В главе «Результаты собственных исследований» представлено подробное описание всех этапов исследования, включая разработку модификаций ИФА для выявления антител к гормонам, результаты исследования клинического материала, определения изотипов, авидности, эпитопной специфичности и диагностической значимости антител, а также результаты проспективного исследования с определением прогностического значения антител для течения беременности. Результаты представлены в виде наглядных таблиц. Статистически значимые результаты сопровождаются иллюстрациями. Приводятся составленные уравнения логит-функции для определения вероятности привычного невынашивания или угрожающего выкидыша на раннем сроке у женщин, серопозитивных на антитела к гормонам.

Очень важным разделом диссертационного исследования явилась модификация методов ИФА по определению антител к гормонам. Результаты этой работы дают толчок к развитию отдельного направления по иммунодиагностике репродуктивной патологии, связанной с формированием антител к гормонам. Особенно важно это для определения антител к стероидным гормонам, определение антител к которым имеет большие технологические сложности.

Диссертацию завершают 11 выводов, основанных на полученных результатах и собранном фактическом материале, которые соответствуют цели и задачам исследования и отражают основное содержание всех этапов работы. В практических рекомендациях приводится алгоритм обследования женщин с привычным невынашиванием беременности на наличие антител к гормонам и антифосфолипидных антител, показатели оценки патогенетического значения антител и активности аутоиммунного процесса.

По материалам диссертации опубликованы 43 научные работы, два патента, получено разрешение на использование новой медицинской технологии. Материалы диссертации многократно докладывались на международных и Российских научных конгрессах, конференциях и симпозиумах.

Соответствие специальности

Научные положения и результаты диссертации соответствуют формуле и области исследований специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология». Диссертационная работа посвящена созданию новых методов диагностики, изучению иммунохимических свойств антител, аутоиммунных и иммунопатологических процессов, лежащих в основе потери беременности, патогенетических аспектов привычного невынашивания беременности.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеются незначительные неточности и спорные терминологические формулировки, требующие уточнения.

Так, автор в тексте периодически называет антитела к β 2-гликопротеину и аннексину V антифосфолипидными, несмотря на то, что

речь идёт об антителах к белкам, ассоциированным с фосфолипидами. При этом автор использует термин «антитела к аннексину V» для обозначения антител одной специфичности к аннексину V.

Из текста изложения данных по частоте антител к гормонам, фосфолипидам и ассоциированным белкам неясно, проводилось ли сопоставление этих показателей (т.е., с какой частотой выявлялось сочетание антител к гормонам, фосфолипидам и ассоциированным белкам). На странице 254 говорится о высокой частоте таких сочетаний, но из таблицы 3.38, к которой отсылает автор это не следует.

Указанные замечания не влияют на положительную в целом оценку диссертационного исследования.

Анализ результатов диссертационного исследования позволил задать автору следующие вопросы:

1. Как часто встречаются женщины с сочетанным носительством антител к гормонам, фосфолипидам и ассоциированным белкам.
2. Следует ли проводить обследование на «некритериальные» антитела при диагностике АФС у женщин с привычным невынашиванием беременности только серонегативным пациентам, как рекомендовано диссертантом в пункте 3. Практических рекомендаций, или это рекомендуется делать всем женщинам с ПНБ.
3. Учитывая, что стероиды – это низкоиммуногенные молекулы, фактически являющиеся гаптенами, нет ли необходимости в дальнейшем определять антитела и к белкам-носителям (потенциальным)?

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: 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 их определения и включены в диагностический алгоритм оценки риска невынашивания беременности.

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 порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 № 335, от 02 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 № 1024, от 01 октября

2018 года № 1168), предъявляемым 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».

Руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки РФ

Сельков Сергей Алексеевич

18.10.2019

Подпись д.м.н., профессора Селькова Сергея Алексеевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,

к.м.н.



Капустин Роман Викторович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3,

телефон: +7 (812) 325-32-20, адрес электронной почты: iagmail@ott.ru