

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.046.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.11.2019 г. № 2.

О присуждении Менжинской Ирине Владимировне, гражданке Российской Федерации, степени доктора медицинских наук. Диссертация «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности» по специальности «14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 08.08.2019 г. протокол №2 диссертационным советом Д 208.046.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О совете по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 года.

Соискатель Менжинская Ирина Владимировна, 1963 года рождения, в 1986 г. с отличием окончила 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «Гигиена, санитария, эпидемиология».

Менжинская И.В. с октября 1986 г. по октябрь 1989 г. обучалась в очной аспирантуре Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, затем работала там же в должности младшего научного сотрудника, научного сотрудника. В 1991 г. защитила диссертацию "Разработка вариантов флуоресцентного иммуноанализа с временным разрешением для диагностики бруцеллеза и гепатита В" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.00.36 – «аллергология и иммунология» в диссертационном совете К 084.18.02 при Московском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского. Работает старшим научным сотрудником лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1993 г. по настоящее время. Имеет сертификат специалиста по специальности «Клиническая лабораторная диагностика». За заслуги и добросовестный труд Менжинской И.В. в 2018 г. объявлена Благодарность Министра здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Научный консультант: Ванько Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России;

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Свитич Оксана Анатольевна, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации Сельков Сергей Алексеевич, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; доктор медицинских наук, доцент Левкович Марина Аркадьевна, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Сотниковой Натальей Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей лабораторией клинической иммунологии, и утвержденном Малышкиной Анной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, директором института, указала, что диссертация Менжинской Ирины Владимировны на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в развитии перспективного направления клинической иммунологии по исследованию иммунных механизмов патогенеза нарушений репродуктивной функции и патологии беременности, в частности, иммунопатогенетических аспектов привычного невынашивания беременности, для обеспечения патогенетической основы повышения эффективности лечения акушерско-гинекологической патологии, что имеет большое научно-практическое значение для медицины.

Соискатель имеет 110 печатных работ, в том числе по теме диссертации 43 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 27 статей, одна в зарубежном издании, 13 публикаций в материалах отечественных и международных конференций и конгрессов, 2 патента. Сведения об опубликованных соискателем работах достоверны. Авторский вклад – 80%. Объем научных публикаций по теме диссертации, посвященных оценке диагностического, прогностического и патогенетического значения серологических маркеров при привычном невынашивании беременности, составляет 44 печ. л.

Наиболее значимые работы:

1. Менжинская, И.В. Антипрогестероновые антитела в клинике привычной потери беременности / И.В. Менжинская, К.А. Гладкова, В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 34-37. 2. Менжинская, И.В. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях репродуктивной функции у женщин / И.В. Менжинская, О.С. Безнощенко, П.А. Кирющенко, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 47-51. 3. Менжинская, И.В. Распределение по подклассам IgG и патогенетическая активность аутоантител к хорионическому гонадотропину человека при нарушениях репродуктивной функции у женщин / И.В. Менжинская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 32-36. 4. Менжинская, И.В. Спектр антител к репродуктивным гормонам при угрозе прерывания беременности / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько, П.А. Кирющенко, М.А. Тамбовцева, М.М. Кашенцева, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 717-721. 5. Менжинская, И.В. Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности / И.В. Менжинская, М.М. Кашенцева, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 1. – С. 30-35. 6. Менжинская, И.В. Распространенность аутоантител к C1q-компоненту комплемента у женщин с невынашиванием беременности и аутоантителами к фосфолипидам и хорионическому гонадотропину / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько, М.М. Кашенцева, П.А. Кирющенко, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 8. – С. 228-232. 7. Менжинская, И.В. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение / И.В. Менжинская, М.М. Кашенцева, Т.Б. Ионанидзе, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 4-9. 8. Менжинская, И.В. Характеристика аутоантител к прогестерону у женщин с ранней потерей беременности / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 90-93. 9. Менжинская, И.В. Диагностическое и прогностическое значение антител к хорионическому гонадотропину человека при патологии беременности / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Том 16, № 1 (Часть 2). – С. 94-97.

На диссертацию и автореферат поступили 5 положительных отзывов без замечаний от: 1) д.м.н., профессора Чистяковой Гузели Нуховны, руководителя отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург); 2) д.б.н., профессора Колесниковой Натальи Владиславовны, профессора кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар); 3) д.м.н., профессора Стениной Марины Александровны, профессора кафедры иммунологии Медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва); 4) д.б.н., профессора Филатова Александра Васильевича, заведующего лабораторией иммунохимии ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (г. Москва); 5) д.м.н., профессора, заслуженного врача Республики Дагестан Зайдиевой Янсият

Зайдилаевны, руководителя отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (г. Москва).

В отзывах отмечено, что работа имеет несомненное научно-практическое значение, заключающееся в совершенствовании диагностики и обосновании необходимости комплексного иммунологического обследования пациенток с привычным невынашиванием беременности с определением профиля антител к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам для уточнения патогенеза данной патологии, прогнозирования течения и исхода беременности, в применении персонифицированного подхода к назначению прегравидарной подготовки и терапии во время беременности, что важно для достижения благоприятного исхода беременности у серопозитивных женщин.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, и большим опытом работы в области иммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработаны наиболее важные диагностические серологические маркеры привычного невынашивания беременности, определено прогностическое значение антител к гормонам для течения и исхода беременности. Предложены новые способы определения антител разных изотипов к хорионическому гонадотропину, пептидам β -субъединицы и прогестерону, адаптированные для практического использования. Доказана высокая диагностическая значимость определения антител к хорионическому гонадотропину и прогестерону, к β 2-гликопротеину-I и аннексину A5 для привычного невынашивания беременности на ранних сроках. Показано, что определение антител к аннексину A5, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома у серонегативных пациенток. Введено в практику обследование женщин группы риска на этапе планирования или ранних сроках беременности, включающее определение профиля антител к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, для персонифицированного назначения прегравидарной подготовки и комплексной терапии на ранних сроках, профилактики поздних осложнений беременности, что способствовало достижению высокой частоты живорождения у серопозитивных пациенток в 92,3%-94,3% случаев.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые доказана ассоциация привычного невынашивания беременности у женщин с поликлональными антителами к хорионическому гонадотропину человека и прогестерону, высокоавидными IgG-антителами функционально активных подклассов G1 и G2. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс иммунологических методов. В диссертационной работе изложена 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, способствующая более полному пониманию патогенеза привычного невынашивания беременности. Впервые установлено, что антитела к гормонам являются

независимыми факторами риска привычного невынашивания и угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности. Антитела к хорионическому гонадотропину человека представляют собой гетерогенную группу антител, взаимодействующих с цельной молекулой гормона, свободными α - и β -субъединицами, эпитопами β -субъединицы, определяющими специфичность и биологическую активность гормона. Изучена динамика изменения уровня антител к гормонам во время беременности. Раскрыта ассоциация антител к гормонам с высоким риском угрожающего выкидыша и гипоплазии хориона в I триместре, плацентарной недостаточности и хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Изучены особенности иммунного статуса у женщин, серопозитивных на антитела к гормонам. Установлено, что женщины с привычным невынашиванием беременности характеризуются широким спектром антифосфолипидных антител, включающим кроме антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I антитела к аннексину A5, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Доказано, что IgG-антитела к β 2-гликопротеину-I и аннексину A5 являются независимыми факторами риска привычного невынашивания беременности на ранних сроках. При высоком и среднем уровне IgG-антител к β 2-гликопротеину-I имеется повышенная вероятность наличия антител к домену I. Установлено, что IgG-антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину-I характеризуются высоким и средним уровнем авидности и преобладанием подкласса G2, IgG-антитела к аннексину A5, принадлежащие к разным подклассам, отличаются высоким уровнем авидности. Впервые раскрыта ассоциация повышенного уровня антител к хорионическому гонадотропину человека и антифосфолипидных антител с активацией системы комплемента и высоким риском образования анти-C1q антител. Проведена модернизация протоколов подготовки к беременности и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках неясного генеза на основе выявления клинически значимых серологических маркеров и применения индивидуального подхода к назначению терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены новые диагностические тесты для определения антител к хорионическому гонадотропину человека, пептидным последовательностям β -субъединицы гормона и прогестерону в сыворотке (плазме) крови человека. Показана высокая диагностическая значимость антител к гормонам для привычного невынашивания и угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности, прогностическое значение выявления данных антител для течения и исхода беременности. Определены пациенты группы риска, подлежащие обследованию на антитела к гормонам. Установлено, что IgG-антитела к β 2-гликопротеину-I и аннексину A5 имеют наиболее высокую диагностическую значимость для привычного невынашивания беременности на ранних сроках. Показано, что определение антител к аннексину A5, фосфатидилэтаноламину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин способствует более полному выявлению антифосфолипидного синдрома у пациенток с привычным невынашиванием. Определение авидности антител, подклассов IgG и специфичности к домену I β 2-гликопротеина-I представляет дополнительную информацию, способствующую стратификации женщин по риску развития осложнений беременности. Создана система оценки риска привычного невынашивания беременности на основе

определения антител к гормонам и антифосфолипидных антител. Обоснована необходимость проведения комплексного обследования с определением профиля антител на этапе планирования беременности и ранних сроках беременности, мониторинга уровня антител к гормонам у серопозитивных женщин во время беременности. Представлены предложения, способствующие оптимизации протоколов обследования пациенток с привычным невынашиванием беременности неясного генеза вне беременности и во время беременности, прогнозированию осложнений и потери беременности у пациенток с данной акушерской патологией. Определены возможные области внедрения: клиническая иммунология, клиническая лабораторная диагностика, акушерство, репродуктология. Экономический эффект от внедрения будет определяться улучшением акушерских и перинатальных исходов, оптимизацией использования ресурсов перинатальных центров, центров планирования семьи и репродукции и других профильных учреждений здравоохранения. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность 1-ого и 2-ого отделений акушерских патологий беременности и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Представленные данные способствуют оптимизации протоколов обследования пациенток с привычным невынашиванием беременности неясного генеза вне беременности, протоколов прегравидарной подготовки и протоколов ведения беременности у пациенток с данной акушерской патологией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных иммунологических методов исследования на сертифицированном оборудовании, воспроизводимость и точность результатов доказана с использованием нескольких методов. Теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными по проблеме изучения иммунных механизмов патогенеза привычного невынашивания беременности, ассоциированных с антителами к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, и формирования иммунопатологического процесса при патологии и потере беременности. Идея базируется на анализе и обобщении передового опыта по современным иммунологическим методам выявления антител к гормонам и антифосфолипидных антител, исследованию их физико-химических и иммунохимических свойств, их участия в патогенетических механизмах развития нарушений репродуктивной функции и невынашивания беременности, значения данных антител в диагностике и прогнозировании патологии и потери беременности, по тактике прегестационной подготовки и ведения беременности у серопозитивных женщин с привычным невынашиванием беременности. Использовано сравнение данных автора с данными, полученными ранее относительно распространенности, свойств и диагностической значимости антител разных изотипов при привычном невынашивании беременности неясного генеза. Установлено обоснованное соответствие результатов, полученных автором, и данных отечественных и зарубежных исследователей по рассматриваемой проблеме, определению наиболее эффективных диагностических маркеров привычного невынашивания беременности, применению комплексного подхода к диагностике данной патологии и персонализированного подхода к назначению терапии. Используются современные методики сбора и обработки

первичной информации, хранения, математического анализа, статистической обработки данных с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 и пакетов прикладных программ Statistica for Windows (версия 10) и MedCalc (версия 12).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования: в выборе направления исследования, определении цели и задач, разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных литературы по теме исследования, подборе и подготовке образцов биоматериала, проведении основного объема иммунологических исследований, включая разработку тестов для выявления антител, определение антител с использованием разных методов иммунохимического анализа, изучение изотипов и иммунохимических свойств антител, ведении индивидуальных регистрационных карт пациентов и их отборе, формировании электронных баз данных, статистической обработке, интерпретации и анализе результатов исследования, подготовке основных публикаций по материалам исследования и оформлении диссертационной работы. Автором лично подготавливались доклады и презентации по результатам исследования для представления на научно-практических мероприятиях.

На заседании 14.11.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Менжинской Ирине Владимировне ученую степень доктора медицинских наук по специальности «14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология».

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 14, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Тихонова Нина Тимофеевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук
15.11.2019 г.

Новикова Лидия Ивановна

