

**Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по докторской диссертации Менжинской Ирины Владимировны на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», 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, профессор Лютов Андрей Германович

доктор медицинских наук Топтыгина Анна Павловна

доктор биологических наук, профессор Шмелева Елена Александровна

кандидат медицинских наук Новикова Лидия Ивановна

Диссертационная работа Менжинской Ирины Владимировны соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

**Научный консультант:**

**Ванько Людмила Викторовна** – доктор медицинских наук (03.00.11 – эмбриология, гистология, цитология; 14.00.36 – аллергология и иммунология), профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, лаборатория клинической иммунологии, ведущий научный сотрудник.

Работа посвящена раскрытию иммунных механизмов развития патологии беременности, опосредованных антителами к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам, совершенствованию методов выявления антител, изучению их физико-химических и иммунохимических свойств, диагностического и прогностического значения при привычном невынашивании беременности у женщин.

В ходе проведенного исследования Менжинской И.В. 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  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина, определяющим специфичность и биологическую активность гормона.

Впервые показано, 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,  $\beta$ 2-гликопротеину-I и VA антитела к аннексину A5, комплексу фосфатидилсерин/протромбин и фосфатидилэтаноламину, по авидности, подклассам IgG и эпитопной специфичности. Выявлена ассоциация привычного невынашивания беременности с IgG-антителами к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину-I подкласса G2 с высоким и средним уровнем авидности и высокоавидными IgG-антителами к аннексину A5, повышенная вероятность наличия антител к домену I при средних и высоких уровнях IgG-антител к  $\beta$ 2-гликопротеину-I. Установлено, что IgG-антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-I и аннексину A5 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.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что 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 новые модификации ИФА для определения антител к хорионическому гонадотропину человека, пептидным последовательностям  $\beta$ -субъединицы гормона и прогестерону, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов (M, G, A, E) и подклассам IgG в сыворотке (плазме) крови человека. Разработан новый способ определения аутоантител к прогестерону в сыворотке и плазме крови человека методом иммуноферментного анализа (патент №2567724). Получено Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС № 2010/437 от 30 декабря 2010 года на применение новой медицинской технологии «Способ определения антител к хорионическому гонадотропину человека в сыворотке (плазме) крови методом иммуноферментного анализа».

Показана высокая диагностическая значимость антител к 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.

Установлено, что из исследованного спектра антифосфолипидных антител наиболее высокую диагностическую значимость для привычного невынашивания беременности имеют IgG-антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-I и аннексину A5. Показано, что 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  $\beta$ 2-гликопротеину-I способствует стратификации женщин по риску развития тромбоза и осложнений беременности.

Показано, что 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.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-практическую работу лаборатории клинической иммунологии и клиническую практику 1-ого и 2-ого отделений акушерских патологии беременности, отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований, применение современных, объективных, высокочувствительных и специфических методов, в том числе с автоматизированным процессом проведения анализа, учета и оценки результатов, использование адекватных методов статистического анализа полученных данных. Научные положения и выводы, сформулированные Менжинской И.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 17 международных и региональных научных конгрессах и конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работы, из которых 27 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 тексте диссертации и автореферата фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники. Проверка диссертации в системе «Антиплагиат» показала 78,14% 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. Свитич Оксана Анатольевна**, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» (специальность 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

**2. Сельков Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (специальность 14.00.36 – аллергология и иммунология)

**3. Левкович Марина Аркадьевна**, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ростовской государственный медицинский университет» 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 **Менжинской Ирины Владимировны** на тему «Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности», 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

#### **Члены комиссии:**

Заместитель генерального директора ЗАО «Имуно-Гем»,  
доктор биологических наук, профессор

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

главный научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
доктор биологических наук, профессор

ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
кандидат медицинских наук

Бляхер М.С.

Лютов А.Г.

Топтыгина А.П.

Шмелева Е.А.

Новикова Л.И.