

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
КРЕЧЕТОВОЙ Любови Валентиновны на тему:
«Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних
сроках беременности в норме и при привычном выкидыше»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология,
аллергология**

Актуальность темы.

В последние годы активно исследуется формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних этапах развития беременности. Известно, что полуаллогенный плод несет чужеродные антигены отца, однако отторжения материнским организмом не происходит, это связано с тем, что образуются сбалансированные взаимоотношения между организмом матери и плодом. В связи с аллоиммунными нарушениями возможно развития ряда патологий (привычный выкидыш и др.). До сих пор не известно как формируется иммунная толерантности, а также какие изменения иммунной системы приводят к нарушениям гестационных процессов. Диссертантом проведен ряд иммунологических исследований, к примеру изучение соотношений субпопуляций иммунокомпетентных клеток, оценка их активности, а также спектр продуцируемых ими цитокинов и других факторов. Актуальность представленной диссертантом темы не вызывает сомнения.

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

Любовь Валентиновна впервые установила что аллоиммунизация может приводить к формированию провоспалительной направленности иммунных реакций на ранних сроках беременности у женщин с идиопатическим привычным выкидышем. Диссертантом показано, что сниженная доля Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25high и экспрессия транскрипционного фактора ROR γ t на ранних этапах гестационного процесса ассоциированы с высокой вероятности выкидыша на фоне проведения аллоиммунизации. Установлено, что у женщин на ранних стадиях и в конце беременности преобладают воспалительные реакции. Впервые автором обнаружено, усиление экспрессии маркера CD69 на поверхности Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) на ранних этапах гестационного процесса у пациенток с выкидышем. Доказана важная роль активированных Т - лимфоцитов в распознавании антигенов развивающегося плода. Автором предложена возможность использования оценки содержания активированных Т-лимфоцитов в качестве прогностического фактора последующего выкидыша.

Теоретическая и практическая значимость.

Новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнения. В результате полученных диссертантом данных можно заключить, что необходима оценка провоспалительного состояния женской иммунной системы в особенности на ранних этапах беременности. Диссертантом определен субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у женщин с идиопатическим привычным выкидышем. Автор показал, что предгестационная

аллоиммунизация приводит к нормализации этих показателей. В работе сформулировано целое направление исследований: выявление характера связей показателей, отражающих состояние иммунной системы пациенток с идиопатическим привычным выкидышем при беременности, развивающейся на фоне иммунокоррекции. В практическом плане автором проведена полная оценка содержания субпопуляций с киллерной активностью CD56+, CD3-CD56+CD16+ и CD3+CD56+CD16+ в периферической крови пациенток с идиопатическим привычным выкидышем вне беременности. Полученные данные были использованы для персонифицированного подхода в назначении аллоиммунизации в предгестационной подготовке.

Достоверность и апробация результатов исследования.

Достоверность научных положений и обоснованность выводов обеспечены достаточным контингентом исследуемых и большим объемом материала по проблеме исследования, а также объективностью избранных методик, адекватных задачам исследования. Планирование и проведение исследований, направленных на реализацию поставленных задач, осуществлялось на основе комплекса современных методов и подходов.

Для обработки полученных результатов выбраны валидные методики и адекватные статистические критерии, что подтверждает достоверность проведенных исследований. Основные положения диссертации сформулированы четко, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенного исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации.

Диссертационная работа Л.В. Кречетовой построена по традиционному плану и состоит из Введения, глав «Обзора литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», а также Заключение и Выводов и Списка литературы. Диссертация изложена на 247 страницах компьютерного текста, включая 46 рисунков и 23 таблицы. Список литературы, представлен 34 отечественными и 333 иностранными авторами. Следует отметить тщательность, с которой автор выделил подразделы при изложении и обсуждении результатов исследования.

Во введении показана актуальность работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту и научно-практическая значимость. Обзор литературы включает сведения по иммунологическим данным формирования толерантности при беременности. Подробно описаны механизмы баланса в иммунных взаимодействиях матери и плода.

В разделе «Материалы и методы» дана характеристика клинических групп и представлены использованные современные методы исследования. В главах результатах подробно расписаны все полученные данные, также все результаты представлены в виде наглядных таблиц, статистически значимые результаты сопровождаются иллюстрациями. В диссертационной работе подробно охарактеризовано состояние клеточного звена, цитокинового статуса иммунитета женщин с идиопатическим привычным выкидышем до и после аллоиммунизации. Автором приведены данные по оптимизации способа оценки антиотцовских антилейкоцитарных антител.

Диссертацию завершают 8 выводов, основанных на фактическом материале и соответствующих цели и задачам исследования. Выводы отражают основное содержание всех этапов работы.

По материалам диссертации опубликовано 45 научных работ, а также в два Патента. Материалы диссертации неоднократно докладывались на

различных международных и Российских научных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Любови Валентиновны Кречетовой на тему «Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы по изучению формирования иммунологической толерантности при физиологической беременности и у женщин с привычными потерями беременности, а также влияния на организм женщины аллоиммунизации лимфоцитами партнера при привычном выкидыше, имеющей важное значение для клинической иммунологии, аллергологии.

Диссертационная работа Любови Валентиновны Кречетовой на тему «Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология и 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 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства

Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Любовь Валентиновна Кречетова заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(14.03.09 – Клиническая иммунология,
аллергология), член-корреспондент РАН,
Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Свитич О.А.

«26» ноября 2018 г.

Подпись Свитич Оксаны Анатольевны заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова», к.б.н.



Андропова Н.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»,
Адрес организации: **105064**, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а,
телефон +7 (495) 917-49-00, e-mail **mech.inst@mail.ru**