

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Лединой Антонины Виталиевны на диссертацию Дамировой Кемер Фирудин кызы: «Иммуноцитохимические маркеры привычного невынашивания беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается одной из нерешенных проблем акушерства и социальных проблем, а вопросы вынашивания беременности, взаимоотношений между матерью, эмбрионом, плодом остаются загадкой с точки зрения иммунологии. Почему плод, являясь полуаллогенным, содержащим равной степени генетический код матери и отца у одних пар благополучно развивается в утробе матери до положенного срока, другие, казалось бы, абсолютно здоровые родители не имеют детей при возможности зачатия. Иммунологические нарушения, как причина ПНБ изучаются на протяжении многих лет и десятилетий, на разных уровнях.

Так, с конца 1970-х годов в СССР применяли метод иммунизации жены аллогенными лимфоцитами мужа, предложенный В.И. Говалло и получивший распространение благодаря работам В.М. Сидельниковой и её учеников. Исследования причин невынашивания беременности проводятся во всем мире, поскольку при изучении проблемы появляются новые вопросы. На современном этапе мы понимаем, что формирование иммунотолерантности между матерью и плодом возможно только при физиологическом иммунном ответе, при определенном состоянии вагинального биоценоза и локального иммунитета, что позволяет избежать повреждения тканей и активации иммунной защиты.

Внося свой вклад в понимание проблемы ПНБ соискатель изучала молекулярные механизмы невынашивания: роль регуляторных Т-клеток (Treg), которые еще до беременности, до имплантации накапливаются в лимфатических узлах матки в ответ на гормональную стимуляцию и стимуляцию отцовским

антигеном, а при беременности Treg клетки перемещаются матку вследствие активации механизмов хемоаттракции, индуцируемых хорионическим гонадотропином, закрепляются в децидуе. Благодаря отдельному функциональному подмножеству клеток Т-регуляторов (в большой степени иммуносупрессивной подгруппе CD4+ Т-клеток), создаются условия для поддержания толерантности к собственным и расширенным собственным антигенам, и беременность прогрессирует. Но в случае дисбиоза, присоединения папилломавирусной инфекции и её персистенции, происходят значимые изменения клеточного состава эндоцервикса, подавление реакций врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение иммунного ответа. Эти тонкие механизмы взаимодействий изучала соискатель.

Дамирова К.Ф. показала, что при ВПЧ-инфицировании нарушается баланс T₁/T₂-хелперов в сторону повышения уровня провоспалительных лимфоцитов Th17, достоверного снижения количества регуляторных Т-лимфоцитов CD4+ Treg. Это приводит и к нарушению толерантности к собственному эмбриону/плоду и его отторжению. Глубокое изучение и анализ иммунологических изменений, вызванных одновременно беременностью, персистенцией ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР), цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN), позволил Дамировой К.Ф. разработать тактику ведения женщин с ПНБ, определить новые терапевтические стратегии для улучшения исходов беременности и течения CIN.

Таким образом, учитывая медицинскую и социальную значимость решаемой задачи, работа является актуальной с научной и практической точек зрения.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна данного диссертационного исследования заключается в изучении роли нарушений биоценоза влагалища, молекулярно-клеточных изменений эндоцервикса, изменений локального иммунного статуса с преобладанием активности провоспалительных Т-лимфоцитов Th17/Th1 и снижение уровня регуляторных CD4+Treg) в генезе невынашивания беременности.

Проведена комплексная оценка ВПЧ-статуса, механизмов нарушений пролиферации, гормонорецепции, включая экспрессию маркеров p16/Ki-67, экспрессию основного регулятора апоптоза - внутриклеточного белка семейства BCL-2 и противоонкогенных микро-РНК-145,-34а, экспрессию мРНК мембранного рецептора прогестерона PGR-A в цервикальных клетках женщин с ПНБ.

Автор описала механизм невынашивания беременности неясного генеза - каскад локальных молекулярно-клеточных «поломок»: рецепторного аппарата эндоцервикса, иммунорегуляторного повреждения ключевых молекул контроля инвазии трофобласта и нормального развития плацентарного ложа, обусловленных снижением Treg-ответов, способности к подавлению микробной и вирусной агрессии и реализации эффектов прогестерона.

Дамировой К.Ф. разработана модель прогнозирования повторного невынашивания. На основании комплексной оценки ряда молекулярно-биологических маркеров, что позволяет осуществлять персонализировано прегравидарную подготовку и стратификацию беременных в зависимости от степени риска; соискателем сформированы практические рекомендации.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Работа Дамировой Кемер Фирудин кызы, отвечает современным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискателем, из 1737 женщин обратившихся за медицинской помощью, выделена группа из 116 женщин (59 беременных с ПНБ в анамнезе и 57 здоровых беременных), которые находились под её наблюдением, были обследованы и родоразрешены в клиниках в ГКБ им. С.С.Юдина, ГКБ им. Н.И. Пирогова Филиал «Родильный дом №25».

Степень обоснованности научных положений, достоверность и их новизна подтверждаются объемом выборки, определенной для диссертационного

исследования Дамировой К.Ф., а также выводами и практическими рекомендациями.

Методологический уровень представленного исследования позволяет считать итоги работы аргументированными и достоверными. Представленные таблицы, графики и рисунки подтверждают заявленные автором гипотезы, выводы и прогнозы. На основании полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Полученные Дамировой Кемер Фирудин кызы результаты исследования можно использовать в прогнозировании ПНБ, ранней диагностики и лечении цервикальных интраэпителиальных поражений в программе прегравидарной подготовки, при ведении женщины с персистенцией ВПЧ и ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки.

Результаты диссертационного исследования формируют представления о молекулярных механизмах невынашивания беременности на фоне дисбиоза, ВПЧ инфекции, об иммунных и молекулярных нарушениях при ПНБ и имеют значение для решения актуальных проблем акушерства и гинекологии в целом. Внедрение в практику полученных Дамировой К.Ф. данных может послужить основой для разработки алгоритмов, клинических рекомендаций по обследованию и ведению женщин с физиологической беременностью и с невынашиванием беременности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 161 отечественный и зарубежный источники.

Во введении автором четко представлена актуальность проблемы и обоснована целесообразность научных исследований по данной теме,

сформулированы цель: «улучшить прогнозирование, раннюю диагностику и повысить эффективность лечения привычного невынашивания беременности» и задачи работы, определены научная новизна и практическая значимость, указаны основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава "Современные представления об иммунологических, гормональных и микробиологических основах привычного невынашивания беременности. Взаимосвязь цитологических и иммуноцитохимических особенностей эндоцервикса с неблагоприятными репродуктивными исходами. Обзор литературы написан лаконично и информативно. Дана справка об эпидемиологических аспектах привычного невынашивания в мире, в России; представлены данные литературы о влиянии нарушений иммунного ответа (локального и системного) на генез привычного невынашивания с подробным описанием молекулярных механизмов и маркеров иммунного ответа, оценена роль прогестерона, дисбиотических, воспалительных нарушений, персистенции ВПЧ и их влияние на течение беременности.

В главах два, три и четыре описаны материалы, методы обследования, дана клиническая характеристика обследованных женщин с подробным анализом анамнеза, факторов риска невынашивания и развития неоплазии. Дизайн исследования – открытое сравнительное проспективное в параллельных группах с использованием современных лабораторно-инструментальных методов. Соискателем представлены результаты молекулярно-биологического, цитологического, морфологического, общеклинических исследований, кольпоскопии, которые констатируют статистически значимые отклонения в результатах исследований женщин с ПРБ (нарушение микробиоценоза, повышение уровня рН отделяемого влагалища, частоты персистенции ВПЧ-ВКР, обнаружение аномалий в цервикальных цитограммах, иммунорегуляторного дисбаланса в эндоцервиксе со сдвигом лимфоцитов в сторону провоспалительных, нарушение процесса клеточной пролиферации, снижение в эндоцервиксе экспрессии генов, кодирующих PGR-A и противоонкогенных миРНК-145, -34a), что свидетельствует о наличии иммунорегуляторных

нарушений толерантности к полуаллогенному плоду.

В пятой главе «Прогнозирование вероятности повторных репродуктивных потерь и выбор персонифицированной тактики оздоровления» представлена разработанная математическая модель оценки персонифицированного риска повторного выкидыша и прогрессирования заболеваний шейки матки, которая позволяет определить тактику ведения женщин с ПНБ и предотвратить потери беременности.

Шестая глава является заключительной, содержит многостороннее обсуждение полученных результатов, сопоставление их с данными других исследований, с акцентом на наиболее важные стороны полученного соискателем фактического материала.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и имеют важное научное и практическое значение.

Объем проведенного исследования достаточен.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат изложен кратко, четко, представляет основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них – 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако во время изучения работы возник вопрос:

1. Работа включает большое количество молекулярно-биологических исследований, т.е. выполнена на стыке двух специальностей: акушерства-гинекологии и молекулярной биологии, что хорошо, важно и особенно ценно. В процессе исследования привлекали ли Вы для оценки полученных результатов (важных с точки зрения клиники и дальнейшего изучения

проблемы привычного невынашивания) специалистов - молекулярных биологов?

Заключение

Диссертационное исследование Дамировой Кемер Фирудин кызы на тему: «Иммуноцитохимические маркеры привычного невынашивания беременности» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства – улучшить прогнозирование, раннюю диагностику и повысить эффективность лечения привычного невынашивания беременности вне и во время беременности.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 29.05.2017 г. №650; от 28.08.2017 г. № 1024; 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.