

## ОТЗЫВ

*на диссертационную работу Куст Алены Валерьевны на тему:  
«Роль В-лимфоцитов в иммунорегуляторных процессах при привычном  
невынашивании беременности», представленную к защите в  
диссертационный совет 21.1.010.01 при Федеральном государственном  
бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский  
институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.4. Акушерство и гинекология.*

### *Актуальность темы исследования*

Невынашивание беременности остается актуальной проблемой современной репродуктивной медицины в связи с ее неблагоприятным влиянием на демографические показатели, а также на здоровье будущих поколений. Частота привычного выкидыша в структуре спонтанных репродуктивных потерь составляет до 20% и не имеет тенденции к снижению. Установлено, что вероятность повторного выкидыша возрастает после каждой предшествующей потери беременности. Кроме того, женщины с привычным невынашиванием после третьей потери беременности составляют группу риска по возникновению вторичного бесплодия. Причины спорадического невынашивания разнообразны и не всегда могут быть точно верифицированы. Однако известно, что у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), как правило, уже первая беременность заканчивается прерыванием.

В последние годы много внимания уделяется иммунологическим аспектам привычной потери беременности, затрагивающим различные звенья иммунной системы беременной женщины и занимающим лидирующее место в этиологии необъяснимых репродуктивных потерь. Физиологическая беременность требует значительной адаптации материнского организма для формирования условий, способствующих развитию плода. Общеизвестно, что В-лимфоциты принимают активное участие в регуляции материнского иммунного ответа, однако их роль при ПНБ изучена недостаточно.

Диссертационная работа Куст А.В. раскрывает участие В-клеток в патогенезе угрозы самопроизвольного прерывания беременности как у женщин

с анамнезом привычного невынашивания, так и у первобеременных, что имеет большое значение для клинической медицины и иммунологии.

***Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации***

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнения. Выбранные автором методологические подходы полностью отвечают цели и задачам исследования. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Объем материала, вошедшего в исследование, а также использованные в работе методы статистической обработки обеспечили высокую достоверность полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, достоверны. Выводы, сделанные на основании результатов собственных исследований диссертанта, обоснованы, соответствуют поставленным задачам, полностью отражают основные положения диссертации. Практические рекомендации конкретны и представляют бесспорный интерес для практических врачей акушеров-гинекологов.

***Научная новизна и теоретическая значимость исследования***

Новизна проведенного исследования несомненна. Автором впервые выявлено, что природа иммунных нарушений при угрожающем привычном выкидыше и при первой беременности различна. У женщин с ПНБ угрожающий выкидыш ассоциирован со сдвигом дифференцировки В-клеток в сторону незрелых форм, выраженным дефицитом зрелых форм и секреторных В-клеток наряду со снижением циркулирующих факторов активации В-звена иммунитета (BAFF). Угрожающий выкидыш при первой беременности сопровождается смещением вектора дифференцировки в сторону зрелых высокоэффекторных форм, и В-клеток, участвующих в реакциях аутоиммунитета, одновременно с повышением стимулирующего влияния BAFF и уменьшением количества секреторных В-клеток.

Диссертантом впервые установлено, что у женщин с угрожающим привычным выкидышем дефицит IL-10 – продуцирующих В-клеток и низкий уровень экспрессии мРНК АКТ периферическими В-лимфоцитами ассоциированы с самопроизвольным прерыванием беременности до 22 недель.

Куст А.В. впервые показано, что угроза прерывания беременности как у женщин с ПНБ, так и у первобеременных характеризуется повышенным уровнем экспрессии мРНК АКТ в CD19+ клетках.

### ***Научно-практическая значимость полученных результатов***

Автором были уточнены иммунные механизмы угрожающего выкидыша как у женщин с ПНБ, так и при первой беременности, опосредованные реакциями В-звена иммунитета. Диссертантом получен патент на изобретение по способу прогнозирования самопроизвольного прерывания беременности у женщин с ПНБ. Сущность способа заключается в определении относительного содержания CD20+IL-10+ лимфоцитов в периферической крови у женщин с ПНБ в сроке гестации 5-12 недель перед назначением сохраняющей терапии, и при его значении равном 4,5% и менее прогнозировались неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш в сроке до 22 недель. Простота применения, сравнительно невысокая стоимость и высокая точность методов позволяют рекомендовать эти способы к широкому внедрению в практику работы гинекологических клиник. Автором предложен дополнительный критерий прогнозирования самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель у женщин с ПНБ, основанный на определении уровня экспрессии мРНК АКТ в периферических В-лимфоцитах.

### ***Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, клинической характеристике обследованных пациенток, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

В главе «Обзор литературы» диссертантом подробно освещена проблема этиологии ПНБ привлечением достаточного количества отечественной и зарубежной научной литературы. Подробно освещены современные представления об иммунных механизмах данной патологии.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны принципы формирования групп исследования, охарактеризованы использованные автором методы исследования.

В третьей главе дана подробная клиническая характеристика пациенток основных клинических групп наблюдения, уточнены факторы риска возникновения угрозы прерывания беременности и гестационные осложнения у женщин с ПНБ.

Наиболее интересным представляется раздел, посвящённый собственным исследованиям. В этой главе приведены и проанализированы исследуемые показатели у обследованных женщин. Автором определены особенности содержания, дифференцировки и функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим привычным выкидышем.

Обсуждение результатов написано лаконично, с учетом современного состояния вопроса. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа Куст А.В. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний к работе нет.

### ***ЗАКЛЮЧЕНИЕ***

Диссертационная работа Куст Алены Валерьевны на тему «Роль В-лимфоцитов в иммунорегуляторных процессах при привычном невынашивании беременности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны и доктора медицинских наук, профессора Сотниковой Натальи Юрьевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению механизма угрожающего привычного выкидыша, опосредованного реакциями В-звена иммунитета, разработке новых способов прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, что

имеет существенное значение для науки и акушерско-гинекологической практики и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор Куст Алена Валерьевна достойна присуждения искомой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета  
федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
Доктор медицинских наук, профессор

  
Доброхотова Юлия Эдуардовна

«27» сентября 2021г

Подпись заверяю  
Ученый секретарь к.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна  


117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru  
Телефон: 8 (499) 237-40-33