

«УТВЕРЖДАЮ»



ректора ФГБОУ ВО  
РосНИИМХ Минздрава России  
профессор Н.В. Дроботя

09 2021г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертационной работы Куст Алены Валерьевны на тему: «Роль В-лимфоцитов в иммунорегуляторных процессах при привычном невынашивании беременности», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология**

### **Актуальность выполненной работы**

Проблема патологии репродукции в современных условиях демографического кризиса в Российской Федерации представляет необычайный интерес и не теряет своей актуальности. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Более 50 % случаев ранней остановки развития и внутриутробной гибели эмбриона обусловлены хромосомными аномалиями. В то же время, спорадические потери беременности могут рассматриваться в качестве первого проявления выраженных изменений в организме женщины, которые в дальнейшем могут стать основной причиной повторных репродуктивных потерь. Частота привычного выкидыша среди всех желанных беременностей составляет 2—5% и не имеет тенденции к снижению. Несмотря на то, что причины спорадического прерывания беременности и привычного невынашивания (ПНБ) могут быть идентичны, у супружеской пары с ПНБ всегда есть более выраженная патология репродуктивной системы.

Иммунная система одна из сложных систем, обеспечивающая поддержание гомеостаза организма. Исследования последних лет доказали важную роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности: до 80% репродуктивных потерь неясной этиологии происходят по иммунологическим причинам. Ключевая функция иммунитета – умение отличить «свое» от «чужого». В зависимости от характера цитокиновой реакции, организм выбирает между гуморальным или клеточным механизмом защиты. Иммунные взаимоотношения между матерью и плодом



рассматриваются в настоящее время как двусторонний процесс: с одной стороны, презентация фетальных антигенов, а с другой - распознавание и реагирование на эти антигены материнской иммунной системы. Системный иммунный ответ сменяется местным вторичным иммунным ответом. За эти реакции отвечают Т и В-клетки. Значительное число имеющихся работ представляют значение Т-клеточного иммунитета в пролонгировании беременности, тогда как сведения по В-звену весьма ограничены. Известна функция В-лимфоцитов как участников иммунологических реакций, обуславливающих в норме антительный ответ на антигенную стимуляцию. Нарушение адаптации к иммунным реакциям, сопровождающим прикрепление, имплантацию, дальнейший рост и развитие плода может привести к возникновению осложнений беременности, в том числе и возникновению спорадического или привычного выкидыша.

Проблему ПНБ сложно решить в процессе наступившей беременности. Для эффективного лечения необходимо знать причины и более глубоко понимать патогенез тех нарушений, которые ведут к прерыванию беременности, чему и посвящена диссертация соискателя. Изучение роли В-лимфоцитов в патогенезе угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием имеет большое значение для клинической медицины, так как позволит найти новые точки приложения для медикаментозной коррекции данной патологии.

### **Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений и подтверждена полученным патентом на изобретение. Автором впервые показано, что механизм угрозы прерывания беременности в ранние сроки, связанный с изменениями дифференцировки и функциональной активности периферических В-лимфоцитов у пациенток с привычным невынашиванием и у первобеременных женщин, различны. При угрозе привычного выкидыша количество В-лимфоцитов повышалось за счет незрелых форм, одновременно с дефицитом зрелых высокоэффекторных клеток, в то время как для угрозы прерывания при первой беременности характерны сдвиг дифференцировки в сторону зрелых форм В-лимфоцитов и В-клеток, участвующих в реакциях аутоиммунитета. Относительное содержание В-лимфоцитов, секретирующих IL-6 и IL-10 снижалось у всех обследуемых женщин с угрожающим выкидышем.

Соискателем установлен факт, что у женщин с угрожающим привычным выкидышем дефицит IL-10–продуцирующих В-лимфоцитов и низкий уровень



экспрессии мРНК АКТ в периферических В-клетках ассоциированы с самопроизвольным прерыванием беременности до 22 недель.

Диссертантом впервые определено, что дифференцировка периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим привычным выкидышем протекает на фоне усиления рецепции ВАFF при сниженном его сывороточном содержании. Угроза прерывания первой беременности ассоциирована с повышенной концентрацией ВАFFна системном уровне.

Куст А.В. впервые установлено, что угроза прерывания беременности как у женщин с привычным невынашиванием, так и при первой беременности, характеризуется повышенным уровнем экспрессии мРНК АКТ в периферических В-лимфоцитах.

Избранные методологические подходы отвечают цели и задачам исследования. Определенные автором четыре задачи сформулированы корректно и направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели диссертационного исследования. Достаточную степень достоверности полученных результатов гарантировали применение современных методов исследования (метод многоцветной проточной цитофлюометрии, метод RT-PCR в реальном времени, ИФА), соответствующих методологии, использование методик с надлежащим теоретическим обоснованием, базирующихся на адекватном анализе проблемы, на всестороннем статистическом анализе полученных результатов, оптимальном объеме выборки, включающим в себя 136 пациенток.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения, представленные в диссертационном исследовании, обоснованы, аргументированы и статистически значимы.

### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность научных положений и выводов объективна, не вызывает сомнений. Полученные автором результаты статистически обработаны при помощи пакета современных прикладных программ. Результаты исследования наглядно представлены в виде таблиц и рисунков.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Уточнены наиболее значимые факторы риска угрожающего выкидыша в ранние сроки беременности как у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе, так и при первой беременности.



Разработан новый способ прогнозирования самопроизвольного выкидыша по относительному содержанию CD20+IL-10+ лимфоцитов перед назначением сохраняющей терапии у женщин с привычным невынашиванием (Патент РФ № 2746033, 2021). Предложен новый дополнительный иммунологический критерий прогноза самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель у женщин с привычным невынашиванием, основанный на определении уровня экспрессии мРНК АКТ в CD19+ В-лимфоцитах.

Полученные автором результаты, безусловно, имеют важное теоретическое и практическое значение.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе женских консультаций и гинекологических стационаров. Материалы исследования рекомендуются для использования в учебном процессе ординаторов и врачей по специальности акушерство и гинекология.

Принципиальных замечаний к оформлению, содержанию, стилю написания работы нет. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Материалы диссертации прошли широкую апробацию на научно-практических конференциях различного уровня.

Основные научные положения исследования опубликованы в 14 печатных работах, в том числе 4 – в журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций. Получено два патента РФ на изобретения.

### **Личный вклад автора**

Заключается в самостоятельном выборе темы диссертационного исследования и подходов к решению поставленных задач. Автор лично принимал участие в ведении пациенток с угрозой прерывания беременности. Автором самостоятельно создана база данных пациентов согласно критериям включения и исключения, освоены методы исследования, выполнена статистическая обработка и проведен анализ полученных результатов. Автором самостоятельно сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Автору принадлежит определяющая роль по внедрению результатов работы, научных публикациях и докладах по материалам исследования.



## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде рукописи на 129 страницах печатного текста, имеет традиционную структуру построения и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, а также выводов и практических рекомендаций. Текст написан хорошим литературным языком, читается с интересом, иллюстрирован 23 таблицами, 6 рисунками. Библиографический список включает 222 источника, из них 90 отечественных и 132 зарубежных. Оформление диссертации и автореферата полностью соответствует требованиям ВАК.

**Первая глава** посвящена обзору литературы. Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных исследований, позволивший автору обосновать актуальность и целесообразность настоящего исследования, свидетельствует о достаточной квалификации и эрудиции соискателя.

**Вторая глава** представляет материалы и методы исследования.

В **третьей главе** дана клиническая характеристика обследованных пациенток с привычным невынашиванием беременности, угрозой прерывания первой беременности и здоровых пациенток контрольной группы. Здесь автором проанализированы характеристики гинекологического, репродуктивного и соматического анамнеза женщин. Анализируя данные, представленные во второй главе, соискателем отмечено, что все пациентки, включенные в исследование, соответствовали критериям включения. Но оказалось, что у 23% пациенток, соответствующих этим критериям, имелись IgMHSV 1,2, что свидетельствует об остром инфекционном процессе. Соискателем крайне внимательно проанализированы течение и исходы беременности. Интересным, для интерпретации, является факт наличия врожденной пневмонии у 20% и конъюгационной желтухи у 22% новорожденных у пациенток с привычным невынашиванием беременности основной группы. Как оказалось, в контрольной группе здоровых беременных у 14,29% были обнаружены ВУИ, а врожденная пневмония у 5,71% случаев.

**Четвертая глава** посвящена особенностям содержания, дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов на системном уровне при беременности у женщин с угрозой прерывания и ПНБ. Обращают на себя внимание разнонаправленные изменения показателя ВАФФ в исследуемых группах с угрозой прерывания беременности.

**Пятая глава** представляет обсуждения полученных в исследовании результатов.



Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК.

Возникшие вопросы для обсуждения (не являются принципиальными) и носят дискуссионный характер:

1. Какова на Ваш взгляд основная причина привычного невынашивания беременности у пациенток основной группы и как интерпретировать данные о 17,3% женщин с истмико-цервикальной недостаточностью в этой когорте женщин?
2. Как согласуется с представленными в работе критериями исключения из исследования –женщины с наличием острой или обострением хронической инфекции на момент исследования, Ваш вывод о том, что при ведении пациенток с привычным невынашиванием беременности в ранние сроки на момент обследования, надо учитывать такой фактор риска как наличие маркеров острой герпетической инфекции?
3. В Вашей работе представлено, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности, перенесших угрозу прерывания в сроках 5-12 недель, последующее течение беременности осложняется рождением детей с конъюгационной желтухой в 22% случаев и врожденной пневмонией в 20%. Связано ли это с развитием внутриутробной инфекции? Как интерпретировать факт рождения детей с ВУИ в контрольной группе в 14,29% случаев?
4. Какие варианты коррекции выявленных Вами в диссертационном исследовании нарушений в иммунном статусе женщин относительно В-звена иммунитета можно предложить в предгравидарной подготовке пациенткам с угрозой прерывания беременности или ПНБ в анамнезе?

### **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 новое решение научно-практической задачи: уточнены механизмы раннего угрожающего самопроизвольного выкидыша при привычном невынашивании, предложены способы прогнозирования исхода беременности у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки и привычным невынашиванием в



анамнезе, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

По актуальности темы исследования, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов научная работа Куст Алены Валерьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 01.10.2018 №1168, с изм. от 26.05.2020г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор Куст Алена Валерьевна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании ученого совета НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №4 от «16» сентября 2021г.)

Доктор медицинских наук, доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела НИИАП, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Ермолова Наталья Викторовна

«16» сентября 2021г.

Подпись Ермоловой Н.В. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент



Сапронова Наталия Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулочок Нахичеванский, 29; e-mail: okt@rostgmu.ru web: http://www.rostgmu.ru.