

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Абдуллаевой Лейлы Хосровны на тему:
«Роль В-лимфоцитов и аутоантител в развитии наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Патогенез наружного генитального эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия в течение последних десятилетий лет является предметом пристального изучения. Интерес исследователей к этой проблеме не случаен. Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, частота встречаемости которого в популяции всех женщин фертильного возраста составляет 10-15%. При этом у женщин с бесплодием эндометриоз выявляется в 30-50% случаев. До сих пор вопрос о взаимосвязи между эндометриозом и бесплодием остается до конца не решенным, хотя большинство исследователей придерживается мнения о том, что эта взаимосвязь существует. Предполагают, что в основе механизмов нарушенной фертильности при эндометриозе лежат анатомические изменения в малом тазу при распространенном эндометриозе, сниженный овариальный резерв, нарушенный фолликулогенез, низкое качество эмбрионов и изменения цитокинового профиля перитонеальной жидкости, препятствующие фертилизации.

Как известно, основными клетками-продуцентами цитокинов и факторов роста в перитонеальной жидкости являются клетки иммунной системы, а именно макрофаги и лимфоциты. Участие перитонеальных макрофагов в развитии перитонеального воспаления, являющегося физиологической основой формирования эндометриоза и негативно влияющего на различные этапы локальных репродуктивных процессов, изучено достаточно подробно. Менее ясна роль лимфоцитов, а именно, В-лимфоцитов в механизмах развития как эндометриоза, так и связанного с ним

бесплодия. Достаточно давно была выдвинута гипотеза о том, что развитие эндометриоза связано с аутоиммунными нарушениями, поскольку у пациенток с эндометриозом как на системном, так и на локальном уровне была выявлена продукция аутоантител различной специфичности. В то же время именно нарушенная функция В-клеток может способствовать развитию аутоиммунных реакций и выработке аутоантител. Однако В-лимфоциты крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом и бесплодием остаются пока еще практически не изученными. До сих пор не установлено, какие изменения на уровне В-лимфоцитов лежат в основе усиленной продукции аутоантител у пациенток с эндометриозом, и как усиленная выработка аутоантител может влиять на состояние репродуктивной функции при эндометриозе.

Все это определяет несомненную актуальность темы диссертационной работы Абдуллаевой Л.Х., в которой проведено исследование особенностей функционального состояния В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости и изучены особенности выработке аутоантител у инфертильных пациенток с эндометриозом с целью уточнения механизмов формирования эндометриоза и связанного с ним бесплодия.

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

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнения. Избранные методологические подходы полностью отвечают целям и задачам исследования. В работе были использованы современные методы иммунологического исследования, такие как многоцветная проточная цитометрия и иммуноферментный анализ. Для достижения поставленной цели автором было проведено обследование 303 женщин (из них 161 пациентка с эндометриозом 1-2 стадии и бесплодием, составившая 1-ю основную группу, 53 женщины с эндометриозом 3-4 стадии и бесплодием, составившие 2-ю основную группу, 29 пациенток с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором, вошедшие в

группу сравнения и 60 здоровых фертильных женщин с реализованной репродуктивной функцией, показатели которых использовались в качестве контроля). Объем материала, вошедшего в исследование, а также использованные в работы современные методы вариационной статистики обеспечили высокую достоверность полученных в работе результатов.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, достоверны. Выводы, сделанные на основании результатов собственных исследований диссертанта, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и полностью обоснованы фактическим материалом. Практические рекомендации конкретны и представляют бесспорный интерес для практических врачей акушеров-гинекологов. Все это позволяет рассматривать научные положения, выводы и практические рекомендации автора достоверными, на уровне установленных фактов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Для решения поставленных задач автором был проведен анализ содержания основных популяций В-лимфоцитов, наивных В-лимфоцитов и В-клеток памяти, регуляторных В-лимфоцитов, а также ряда аутоантител, специфичным к органам репродуктивной системы и к компонентам клеточной стенке и ДНК у женщин основных клинических групп наблюдения, группы сравнения и контрольной группы. Абдуллаевой Л.Х. было показано, что отличительной чертой пациенток с эндометриозом и бесплодием было повышение содержания в крови и перитонеальной жидкости популяций В-лимфоцитов, способных к выработке аутоантител, а именно В-1 лимфоцитов и плазматических клеток при отсутствии изменения общего содержания В-лимфоцитов. Одновременно диссертантом было установлено, что при эндометриозе на системном и локальном уровне достоверно повышено количество наивных В-лимфоцитов, не имевших контакта с антигеном, тогда как уровень В-клеток памяти, уже контактировавших с антигеном, напротив, было значительно ниже показателей контрольной группы и группы сравнения. Данные изменения,

сочетающиеся с недостаточной активностью супрессорных В-клеток с регуляторной активностью, свидетельствую о высоком уровне напряженности гуморальных иммунных реакций и накоплении в крови и особенно в перитонеальной полости клеток, обладающих потенциальной способностью к выработке аутоантител. Изучение содержания ряда аутоантител показало, что выработка аутоантител при эндометриозе и бесплодии действительно усилена, особенно при «малых» формах эндометриоза. Однако недостаточно высокие значения концентрации изученных антител, не достигающие значений, характерных для истинных аутоиммунных заболеваний, позволили диссертанту выдвинуть предположение о том, что в данном случае мы имеем дело не с аутоиммунными нарушениями, а с усилением аутореактивности. Аутореактивность с накоплением невысокого уровня многочисленных аутоантител характерна для многих патологий воспалительного характера и, по мнению автора, может способствовать усилению активации фагоцитов, в частности перитонеальных макрофагов, а также оказывать негативное влияние на фертильность пациенток с эндометриозом за счет специфического связывания с антигенами органов репродуктивной системы. Связь выявленных изменений показателей гуморальных иммунных реакций с состоянием репродуктивной функции женщин с эндометриозом была продемонстрирована Абдуллаевой Л.Х. при проведении дифференцированного анализа иммунных показателей у пациенток с различной длительностью бесплодия и с первичным и вторичным бесплодием. Выявленные особенности иммунных нарушений в различных подгруппах пациенток четко показали негативное влияние чрезмерной активации гуморальных иммунных реакций на фертильность пациенток с эндометриозом. Таким образом, в ходе выполнения диссертационного исследования Абдуллаевой Л.Х. были получены новые теоретические данные о характере функционирования В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости, которые могут быть связаны как с механизмами

формирования очагов эндометриоза, так и с развитие бесплодия у пациенток с эндометриозом.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Кроме несомненной научной новизны, полученные автором данные имеют также и практическое значение. Так как проведенный статистический анализ данных показал, что выявленные иммунные нарушения являются специфичными для пациенток с эндометриозом и бесплодием, то в ходе проведения исследования были определены показатели гуморальных иммунных реакций, позволяющих с достаточно высокой точностью диагностировать эндометриоз у пациенток с бесплодием. Кроме того, Абдуллаевой Л.Х. был также разработан способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием, на который получен патент на изобретение. Данный способ основан на определении в крови пациенток содержания CD19+ IgD+ лимфоцитов и при высоких значениях этого показателя (боле 51,6%) у пациенток с бесплодием диагностируется наружный генитальный эндометриоз. Простота применения, сравнительно невысокая стоимость и высокая точность метода позволяют рекомендовать этот способ к широкому внедрению в практику работы гинекологических клиник и перинатальных центров.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

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

В главе «Обзор литературы» автором подробно освещена проблема эндометриоза и бесплодия с привлечением достаточного объема отечественной и зарубежной научной литературы. Подробно освещены современные представления о механизмах развития бесплодия у пациенток с

эндометриозом, показаны особенности регуляции реакций гуморального звена иммунитета при эндометриозе.

Во второй главе описаны принципы формирования групп исследования и охарактеризованы использованные методы исследования, которые раскрывают новые звенья патогенеза развития эндометриоза и бесплодия при нём.

В третьей главе дана подробная клиническая характеристика пациенток основных клинических групп наблюдения, где подробно описан анамнез, текущее клиническое состояние обследованных женщин, а также определены возможные факторы риска развития эндометриоза различных стадий и бесплодия.

Три главы (главы 4, 5 и 6) посвящены описанию результатов собственных исследований. В них приведены и проанализированы исследуемые показатели у обследованных женщин. В главе 4 представлены данные, характеризующие особенности дифференцировки и активации В-лимфоцитов на системном и локальном уровне, а также дано описание возможных факторов, регулирующих активацию В-лимфоцитов у пациенток с бесплодием и эндометриозом. В главе 5 дана характеристика системной и локальной продукции иммуноглобулинов основных классов и аутоантител различной специфичности у пациенток с бесплодием и эндометриозом. Изучены корреляционные связи между показателями функционального состояния В-лимфоцитов и уровнем продукции антител и аутоантител. В главе 6 дан подробный статистический анализ данных, обладающих диагностическим потенциалом для определения этиологии бесплодия при эндометриозе и трубно-перитонеальном факторе. Статистически обоснована возможность использования показателей активности гуморальных иммунных реакций в качестве критериев диагностики эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Все главы собственных исследований завершаются кратким резюме, что значительно облегчает восприятие работы.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и полученным данным.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 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 Абдуллаевой Л.Х. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний к работе нет. В тоже время в ходе знакомства с диссертацией возник ряд вопросов, которые хотелось бы вынести на обсуждение.

1. Автор использовал в качестве группы сравнения пациенток с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором. Какие принципиальные различия в механизмах формирования бесплодия у пациенток основных клинических групп и у пациенток группы сравнения Вы можете отметить?

2. Что Вы можете сказать о причинах нарушения репродуктивной функции у женщин с «малыми» и распространенными формами эндометриоза?

Хотелось бы отметить, что эти вопросы не умаляют значимость полученных результатов, вызваны общим интересом к механизмам развития эндометриоза и бесплодия и не умаляют общей положительной оценки работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Абдуллаевой Лейлы Хосровны на тему «Роль В-лимфоцитов и аутоантител в развитии наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия» является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение научно-практической задачи по определению новых иммунных механизмов, связанных с функциональным состоянием В-лимфоцитов и выработкой ими аутоантител, которые участвуют в развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия, являющейся актуальной для акушерства и гинекологии. Работа полностью

соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления правительства РФ от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Абдуллаева Лейла Хосровна достойна присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор 14.01.01 – Акушерство и гинекология



Унанян Ара Леонидович

Подпись д.м.н., профессора А.Л. Унаняна заверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

E-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

Телефон: 8 (495) 609-14-00