

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Абдуллаевой Лейлы Хосровны на тему: «Роль В-лимфоцитов и аутоантител в развитии наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия», представленной к защите в диссертационный совет Д208.028.01 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 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Можно смело утверждать, что проблема «эндометриоза» насчитывает уже более 160 лет. Первые упоминания об эктопически расположенной ткани подобной эндометрию или собственно эндометрии, находящемся вне зоны своего физиологического роста, были сделаны её в 1854 году. Все последующие исследования, посвящённые данной проблеме, – это, по сути, накопление первичной информации и попытки её сортировки и анализа. В этом свете очень уместным представляется тезис А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова: «Чем мы больше знаем об эндометриозе, тем меньше мы знаем о нем».

На сегодняшний день эндометриоз вообще и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) как ведущая его форма – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Считается общепринятым, что НГЭ занимает третье место в структуре гинекологической патологии после воспалительных заболеваний и миомы матки. При этом проблемы патогенеза и, соответственно, подходов к лечению данного заболевания – скорее поле для достаточно бурных дискуссий, чем более или менее устоявшаяся и структурированная сумма знаний.

Постоянно увеличивающееся количество теорий и гипотез этиопатогенеза НГЭ свидетельствует об отсутствии даже подходов к решению этой загадки XX-XXI века. А между тем, введение в широкую медицинскую практику вспомогательных репродуктивных технологий ставит перед нами всё новые и новые вопросы. Теперь уже не только о НГЭ как таковом, но и о степени и структуре его ассоциированности с бесплодием.

В настоящее время широко обсуждается гипотеза об участии аутоиммунных механизмов как в развитии самого НГЭ, так и в нарушении фертильности при нём. Представляется очевидным, что развитие инородной, пришлой для окружающих тканей, ткани гетеротопии не может быть реализовано без сбоя в иммунной системе, которое должно проявляться в том числе и аутоиммунными процессами. Однако механизмы данного явления только начинают изучаться.

В связи с этим, диссертационная работа Абдуллаевой Л.Х., посвященная изучению характера функционирования В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе, а также выявлению роли аутоантител в механизмах развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия, является актуальной и имеет несомненную научную и практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации опираются на глубоко и всесторонне проведенный анализ данных обследования 303 женщин, составивших 4 основных клинических группы наблюдения: 161 пациентка с эндометриозом 1-2 стадии и бесплодием, 53 женщины с НГЭ 3-4 стадии и бесплодием, 29 пациенток с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором и 60 здоровых фертильных женщин. Объем проведенных исследований

достаточен для получения объективных и достоверных результатов. В работе использованы современные методы иммунологического исследования, такие как многоцветная проточная цитометрия, иммуноферментный анализ. Достоверность полученных результатов подтверждается также использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа («Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2010», «MedCalc» и «OpenEpi»).

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Выводы работы полностью вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования.

Научная новизна исследования

В ходе выполнения диссертационного исследования Л.Х. Абдуллаевой были изучены особенности функционального состояния периферических и перитонеальных В-лимфоцитов, а также проведена оценка продукции аутоантител различной специфичности у пациенток основных клинических групп наблюдения, что позволило выявить ряд нарушений, характерных для эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Так, автором было показано, что только у инфертильных пациенток с НГЭ нарушена дифференцировка В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости, что проявляется резким снижением уровня циркулирующих В-клеток памяти при повышенном содержании наивных В-лимфоцитов с характерным фенотипом CD19+IgD+CD27-, способных к выработке аутоантител. Тот факт, что более выраженные изменения дифференцировки В-лимфоцитов отмечаются в перитонеальной жидкости и у пациенток с распространенным НГЭ, свидетельствует о значимости выявленных нарушений в патогенезе эданного заболевания. Кроме того, автором было показано, что при ассоциации НГЭ и бесплодия увеличено содержание В-1 клеток и плазматических клеток, являющихся основными продуцентами антител. При этом имеет место

снижение содержания регуляторных В-лимфоцитов, ограничивающих чрезмерную активацию гуморальных иммунных реакций. Описанные изменения свидетельствуют о несбалансированной активации В-лимфоцитов, которая может сопровождаться выработкой аутоантител.

Оценка выработки ряда аутоантител, в том числе специфичных к органам репродуктивной системы, показала, что системная продукция анти-Zona Pellucida и анти-овариальных антител значительно усиливается у пациенток с малыми формами эндометриоза, а при распространенном НГЭ в перитонеальной жидкости отмечается максимальное усиление содержания анти-овариальных антител. Данные изменения, а также выявленная зависимость показателей активации В-лимфоцитов и выработки антител от длительности и характера бесплодия у женщин с НГЭ позволили Л.Х. Абдуллаевой сделать обоснованное заключение о важной роли выявленных нарушений В-звена иммунитета как в механизмах развития НГЭ, так и ассоциированного с ним бесплодия.

Научно-практическая значимость исследования

Проведенное диссертационное исследование имеет безусловную научную ценность, ибо раскрывает механизмы нарушений регуляции активности В-клеток при НГЭ различных стадий и бесплодии, например, за счет снижения содержания CD20+IL-10+ В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости. При этом данное исследование, несомненно, имеет очень значимый для клиницистов практический эквивалент. На основании полученных результатов автор разработал ряд новых критериев диагностики эндометриоза у пациенток с бесплодием, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении. Кроме того, в ходе исследования был разработан «Способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием», основанный на определении относительного содержания в крови CD19+IgD + лимфоцитов. Этот способ прошел предрегистрационное испытание и на него получен патент.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Л.Х. Абдуллаевой построена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Во всех фрагментах работы корректно проведен логический анализ фактического материала, сделаны обоснованные и исчерпывающие заключения. Выводы работы не вызывают сомнений. Диссертация хорошо оформлена, и иллюстрирована. Она содержит показательные рисунки и информативные таблицы. Результаты работы достаточно широко и всесторонне обсуждались на конференциях различного уровня. Диссертация изложена грамотным литературным языком, легко читается.

Положения диссертации полно отражены в 17 печатных работах (3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК). Общая оценка работы положительная.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии и общепринятыми требованиями. Объем исследований и качественная обработка материала дают основание считать полученные результаты достоверными.

Работа имеет заверченный характер, поскольку представленные в ней задачи выполнены, в заключении полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований и полностью им соответствуют. Автореферат полностью отражает содержание выполненных исследований.

Принципиальных замечаний по работе нет. Некоторые, с моей точки зрения, шероховатости отдельных формулировок в большей степени отражают индивидуальность Лейлы Хосровны, чем как-либо осложняют восприятие текста.

Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать три вопроса:

1. Насколько, выявленные автором в процессе исследования особенности инфекционного статуса связаны с уровнем активации В-лимфоцитов.

2. Не могут ли изменения параметров активации В-лимфоцитов объясняться в большей степени наличием инфекции, чем самим НГЭ?

3. Как полученные Вами данные соотносятся с теорией об аутоиммунной природе НГЭ?

Эти вопросы не касаются основных положений, изложенных в диссертации, а вызваны теоретическим интересом к проблеме ассоциации НГЭ и бесплодия и ни коим образом не снижают высокой положительной оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Лейлы Хосровны Абдуллаевой на тему: «Роль В-лимфоцитов и аутоантител в развитии наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология является законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по выявлению роли В-лимфоцитов и продуцируемых ими аутоантител в патогенезе эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия и разработке новых критериев диагностики наружного эндометриоза у пациенток с бесплодием, что способствует уточнению тактики ведения пациенток с данной патологией и имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

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 ее автор Абдуллаева Лейла

