

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Оразмурадова Агамурада Акмамедовича
на диссертационную работу Проценко Анны Мергеновны
«ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ В
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ ДИАБЕТЕ
У БЕРЕМЕННЫХ»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.3. - Патологическая физиология

Рост численности больных сахарным диабетом (СД) и связанных с этим заболеванием осложнений остается одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения. Главным диагностическим признаком сахарного диабета первого типа (СД1) в настоящее время все еще остается высокое содержание глюкозы в крови, а даже добившись его нормализации во время беременности у пациенток с СД1 не всегда удается кардинально улучшить перинатальные исходы, о чем свидетельствуют многочисленные данные отечественных и зарубежных ученых. Актуальность данной работы обусловлена недостаточным изучением возможных механизмов неблагоприятного влияния течения СД1 матери на перинатальные исходы, хотя многие исследователи в настоящее время уже пришли к заключению о важной роли в этом процессе изменений, возникающих в гуморальном звене иммунной системы матери, в том числе, повышенной продукции антител (АТ) к инсулину. Чрезвычайно нужны новые исследования в этой области.

Диссертация А.М. Проценко – одна из таких работ. Оценивая научную новизну, следует отметить, что автору впервые удалось изучить динамику продукции антител 1-3го порядков к инсулину в ответ на экзогенно вводимый инсулин и провести комплексную оценку влияния данных антител на особенности углеводного обмена у беременных с СД1 и на состояние

здоровья их новорожденных детей. Более того, А.М. Проценко впервые изучила специфичность взаимодействия АТ к инсулину с рецепторами инсулина и экспрессию рецепторов к инсулину и глюкозе на лейкоцитах периферической крови беременных с СД1. Решению этих задач посвящена диссертация.

Целью диссертационной работы автор определяет оценку роли антител 1, 2 и 3 порядков к инсулину у беременных с СД1 в перинатальных исходах. Достоверность результатов, приведенных в работе, не вызывает сомнений. В диссертации используются современные методы исследования, статистические методы анализа полученных результатов, проведен ряд экспериментальных исследований, принятых в иммунологии. Стоит отметить, что автор использует в работе оригинальные специально созданные иммуноферментные тест-системы для определения АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину. Количество обследованных пациентов в исследовании достаточно для качественной оценки результатов - 188 женщин с диагнозом СД1, у которых в дальнейшем наступила беременность, закончившаяся родами, их дети, а также 32 беременные женщины контрольной группы. По теме представленной диссертации автором опубликовано 9 печатных работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

Диссертация состоит из введения, 8 глав (обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, 5 глав результатов исследования, глава обсуждения полученных результатов), выводов, списка использованной литературы, содержащего 39 отечественных и 177 иностранных источников. Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, проиллюстрирована 9 таблицами и 11 рисунками. Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, сформулирована научная новизна, практическая и теоретическая значимость, выделены 5 положений, которые выносятся на защиту, отмечаются практическая и теоретическая ценность полученных результатов,

приводится информация о внедрении результатов исследования и апробации материалов диссертации на различных конференциях.

В первой главе автор приходит к выводу о том, что повышенная продукция материнских и фетальных аутоантител к антигенам бета-клеток поджелудочной железы - важнейший фактор многочисленных нарушений развития плода, его метаболизма и формирования функциональной незрелости органов и систем у ребенка, не соответствующих его гестационному возрасту, в том числе и со стороны нервной системы, поэтому содержание таких аутоантител в крови признается в настоящее время (наряду с уровнем глюкозы) наиболее важным биохимическим маркером течения СД1 и показателем риска развития патологических осложнений и тяжелых последствий (вплоть до гибели) у новорожденных в неонатальном периоде. Однако нет данных о характере биосинтеза антиинсулиновых антител различных порядков, как нет сведений о соотношения этих АТ у беременных с СД1 и новорожденных.

В главе 2 представлено описание проведенных экспериментальных и лабораторных методов исследований и статистической обработки данных. Приведена характеристика обследованного контингента.

Главы 3-7 посвящены описанию собственных результатов исследований: приведены результаты биосинтеза антиинсулиновых антител различных порядков у крыс, иммунизированных олигомерным инсулином; данные измерения толерантности к глюкозе у животных, иммунизированных олигомерным инсулином; результаты оценки уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и дозы вводимого инсулина до и во время беременности у женщин с СД1 с различным содержанием АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину. Установлено, что каждой из обследуемых групп женщин, отличающихся определенным набором антиинсулиновых аАТ различных порядков, свойственны различные особенности клинической картины течения СД1: уровни АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину не превышают норму, то течение СД1 гладкое, нет резких скачков гликемии и потребность в инсулине

на всем протяжении беременности низкая. Этой категории больных свойственно стабильно субкомпенсированное течение. Самая тяжелая картина течения СД1 характерна для пациенток с преимущественной продукцией антирецепторных АТ2. При гиперпродукции антиинсулиновых АТ3 течение заболевания имеет субкомпенсированный характер.

На группе из 68 женщин проведен анализ уровней экспрессии рецепторов глюкозы и инсулина и выявлено достоверное снижение экспрессии GLUT-1 и GLUT-4 на лейкоцитах периферической крови у беременных с СД1, а при ожирении – и инсулина, что отражает резистентность к инсулину у данной группы больных.

В главе 6 оценивалась взаимосвязь между состоянием здоровья новорожденных и содержанием у них антител к инсулину 1, 2 и 3 порядков. Была показана взаимосвязь между состоянием здоровья новорожденных и содержанием у них АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину - чем выше содержание у ребёнка АТ2 к инсулину, тем более тяжелое у него было состояние ($p < 0,05$).

В главе 7 автор представил взаимосвязь зависимости особенностей гликемии новорожденных от содержания в их крови АТ различного порядка к инсулину. Установлено, что АТ2, блокируя рецепторы инсулина, создают основу для инсулинорезистентности, а АТ3 - к инсулину, синтез которых индуцируется соответствующими АТ2, связывают АТ2 и тем самым блокируют их патогенное действие.

Обобщая результаты экспериментальных наблюдений и проведенных клинических исследований, сделан вывод о том, что влияние АТ2 может реализовываться в двух аспектах: в качестве иммунохимических аналогов инсулина и как антитела к рецепторам инсулина. В разных ситуациях метаболизм глюкозы, по словам автора, определяется не только количественным соотношением АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину, но и тем, в каком качестве могут выступать антиидиотипические АТ2 и насколько они способны конкурировать с инсулином за связывание с его рецепторами.

Отдельная глава у автора посвящена обсуждению полученных результатов.

В заключении диссертации были сделаны 7 хорошо сформулированных и логичных выводов. Одним из самых важных является доказательство взаимосвязи особенностей гуморального иммунитета к инсулину и состояния здоровья родившихся детей у матерей с СД1. При повышении уровней АТ к инсулину кого-либо порядка (АТ1, АТ2 или АТ3) наилучшие показатели здоровья новорожденных отмечаются у женщин с преимущественным повышением АТ1 к инсулину, наиболее низкие – с преимущественным повышением АТ2 к инсулину. Повышение материнских АТ3 к инсулину способствует улучшению состояния здоровья новорожденных.

Замечаний по работе, требующих доработки диссертации, нет.

В целом диссертация А.М. Проценко «Патогенетическая роль антител к инсулину в перинатальных исходах при инсулинзависимом диабете беременных» является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, обеспечивающих достижение поставленной цели работы.

Автореферат диссертации выполнен по требованиям и отражает содержание диссертации. Результаты диссертационного исследования были представлены на нескольких научных конференциях и прошли успешную апробацию на научных семинарах.

В целом диссертационная работа А.М. Проценко по уровню решаемых задач, по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертант Проценко А.М. заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО «РУДН»

А.А. Оразмурадов

Подпись профессора Оразмурадова Агамурада Акмамедовича удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета МИ ФГАОУ ВО «РУДН»,
канд. фарм. наук, доцент

Т.В. Максимова

19 ноября 2022



Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: +7 (495) 787-38-03, +7 (495) 954-12-71

Адрес электронной почты: science@rudn.ru