

ОТЗЫВ

официального оппонента Гущина Игоря Сергеевича, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН на диссертацию Проценко Анны Мергеновны на тему:
«ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ В ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ ДИАБЕТЕ У БЕРЕМЕННЫХ»,
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Актуальность темы. Диссертация Проценко А.М. «Патогенетическая роль антител к инсулину в перинатальных исходах при инсулинзависимом диабете у беременных» посвящена изучению влияния антител различных порядков к инсулину на особенности углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом и на состояние здоровья их новорожденных. Актуальность данного исследования обусловлена тем, что перинатальная патология у новорожденных от матерей с различными аутоиммунными нарушениями составляет значительную долю в детской заболеваемости и смертности. У детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в литературе описана выработка собственных антиостровковых антител. АТ к инсулину признаются в настоящее время информативными иммунологическими маркерами при диагностике и мониторинге патологического процесса при СД. Однако роль различных антител к инсулину у беременных с СД1 в перинатальных исходах не изучена и являлась целью данной работы. По результатам исследования возможно прогнозирование состояния здоровья новорожденных от женщин с СД1, мониторинг проводимой терапии женщин и оценка течения заболевания.

Научная новизна и практическая значимость исследований. В диссертации Проценко А.М. представлены результаты, обладающие научной новизной и имеющие практическую значимость.

Так, автор впервые изучила динамику продукции различных антител к инсулину (АТ1, АТ2 и АТ3) в ответ на экзогенно вводимый инсулин в экспериментальных исследованиях. Удалось установить, что антиидиотипические антитела к инсулину (АТ2) специфически взаимодействуют с рецепторами инсулина, что позволяет рассматривать их в качестве антирецепторных антител, а избыточное содержание в крови АТ2 к инсулину по сравнению с уровнем АТ1 способствует повышению толерантности к глюкозе при нагрузке глюкозой.

Автор впервые показала корреляцию содержания повышенного уровня антител к инсулину у беременных женщин с течением СД1, а также установила взаимосвязь между продукцией АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину у беременных с СД1 и состоянием рожденных ими детей.

На основе полученных Проценко А.М. результатов сделано заключение о новом, патогенетически значимом механизме развития патологии у новорожденного от матерей с СД1 в результате выработки антител к инсулину. Автор показала протекторную роль АТ1 и АТ3 к инсулину и негативное влияние АТ2 на течение СД1 матери и состояние новорожденных, что расширяет существующие представления о регуляторном и дизрегуляторном влиянии гуморального аутоиммунитета при СД1.

С участием автора были разработаны иммуноферментные тест-системы для определения АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину, которые позволят эффективно проводить подготовку женщин с СД1 к беременности, осуществлять мониторинг течения заболевания во время беременности, а также возможность прогнозировать состояние здоровья новорожденных.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлена применением современных методов исследований, экспериментальных моделей, достаточным количеством обследованных пациентов (женщин и родившихся у них детей), включенных в работу, позволивших получить

достоверные результаты по сравнению с контрольной группой обследованных, а также набором использованных статистических методов анализа полученных результатов. Результаты диссертационной работы были доложены автором и обсуждались на нескольких научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов диссертации.

Результаты данного исследования важны для практического здравоохранения и уже внедрены в практику работу отделения клинической и экспериментальной иммунологии ГБУЗ ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы.

Краткая характеристика основного содержания диссертации.

Диссертационная работа А.М. Проценко состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, контингента обследованных, глав с изложением материалов собственных исследований и обсуждением полученных результатов, выводов, заключения, списка сокращений и списка литературы, содержащего 39 отечественных и 177 иностранных источников. Материалы диссертации изложены на 137 страницах компьютерного текста, имеют 9 таблиц и 11 рисунков.

Во введении обосновывается актуальность исследования, формулируется цель и задачи диссертации, характеризуется степень научной новизны и теоретической значимости полученных результатов, их апробация, прописываются основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе автор представляет обзор литературных данных по тематике исследования – изучению влияния иммунных нарушений при СД1 у беременных на перинатальные исходы с комплексной оценкой влияния антител различных порядков к инсулину (АТ1, АТ2 и АТ3) на особенности углеводного обмена у беременных с СД1 и на состояние здоровья их новорожденных.

Вторая глава посвящена описанию клинических групп обследованных пациентов в исследовании, методик проведения лабораторных исследований

и экспериментальных работ, методов проведенного статистического анализа результатов.

В главах 3, 4 автором представлены собственные результаты исследования, а именно: особенности биосинтеза антиинсулиновых антител у экспериментальных животных и у женщин, страдающих СД1; характер углеводного обмена при СД1 в зависимости от уровней антител различного порядка к инсулину. Установлено, что в процессе беременности, как и в период подготовки к ней, у женщин с СД1 отчетливо проявляется зависимость характера течения заболевания от особенностей продукции АТ различного порядка к инсулину: тяжелое, часто некомпенсируемое течение диабета при высоком уровне АТ2, и наиболее благоприятное, легко нормализуемое при превалирующем биосинтезе АТ1. Автор изучала экспрессию рецепторов инсулина и глюкозы на лейкоцитах крови беременных женщин с СД1, было установлено нарушение экспрессии рецепторов глюкозы, а при наличии сопутствующего ожирения – и инсулина, что отражает резистентность к инсулину у данной группы больных.

Глава 5 посвящена изучению влияния аутоантител различных порядков к инсулину у беременных с СД1 на состояние новорожденных с описанием выявленных клинических признаков диабетической фетопатии у новорожденных.

Главы 6 и 7 посвящены обсуждению взаимосвязи между здоровьем новорожденных и содержанием у них и их матерей антител к инсулину 1-3-го порядков и с уровнем гликемии у новорожденных от матерей с СД1. Сделан вывод о крайне негативном влиянии на состояние детей повышенного содержания антирецепторных АТ2. АТ2, как было показано выше, 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. Однако у самих новорожденных выработка антиинсулиновых АТ1 и АТ3 вполне может

оказаться недостаточной для блокирования избыточных количеств материнских АТ2, проникающих при беременности трансплацентарно.

В целом диссертация А.М. Проценко является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, обеспечивающих достижение поставленной цели работы.

Замечания по работе.

1. Нет сведений на соответствие работы с лабораторными животными правилами лабораторной практики в РФ и положению об этическом отношении к лабораторным животным, а также принятым условиям их содержания и пр.

2. Нет сведений на соответствие исследования на пациентах и лицах группы сравнения принципам биомедицинской этики.

3. На рисунке 2 (а, б, в) представлены данные иммунореактивности АТ1 (а), АТ2 (б) и АТ3 (в) в % относительно контроля при иммунизации крыс олигомерным инсулином, однако по шкале ординат отложены разные значения без соблюдения общего масштаба, что затрудняет восприятие и визуальную оценку информации при сравнении данных 3 рисунков.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования А.М. Проценко.

Общее заключение. Основные результаты работы опубликованы в научных журналах, всего 9 печатных работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертационного исследования были представлены на нескольких научных конференциях и прошли успешную апробацию на научных семинарах.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, характеризуют результаты проведенных исследований.

Уровень решаемых задач представляется соответствующим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук. Содержание диссертации соответствует специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Диссертационное исследование Проценко Анны Мергеновны «Патогенетическая роль антител к инсулину в перинатальных исходах при инсулинзависимом диабете у беременных» является завершённой научно-квалификационной работой, которая по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней согласно Постановлению Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертант Проценко А.М. заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий отделом клинической иммунологии
и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России
Гущин И.С.

Дата 28.11.2022г

Адрес:
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.
Адрес электронной почты info@nrcii.ru
Интернет-страница <https://nrcii.ru>
Телефон: +7 (499) 311-67-78

ПОДПИСЬ

