

УТВЕРЖДАЮ

Ректор бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет»

д.пед.н., профессор С.М. Косенок
« 23 » мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет» о научно-практической значимости диссертации 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 (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом среди населения становится одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во многих странах мира. Большинство авторов считают, что это увеличение обусловлено как генетической предрасположенностью, так и снижением физической активности населения, чрезмерным употреблением высококалорийной пищи и, как следствие, приводящих к развитию ожирения и инсулинорезистентности процессов.

Актуальность данной проблемы заключается в том, что отмечается тенденция к увеличению числа беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, в том числе инсулинзависимым сахарным диабетом 1 типа. Распространённость СД I и II типа среди женщин фертильного возраста в РФ составляет 0,9–2%. Около 1 % беременных страдали сахарным диабетом до гестации, у 1–5% женщин развивается гестационный сахарный диабет или манифестирует истинный сахарный диабет. После внедрения в практику

лечения сахарного диабета инсулином, женщины с этим заболеванием получили возможность зачатия и вынашивания беременности. Но перинатальная заболеваемость и смертность у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом по-прежнему остается высокой. По данным современных эпидемиологических исследований видно, что в сравнении с общей популяцией беременных, у женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа, значительно увеличиваются риски преждевременных родов, преэклампсии, тяжелых осложнений развития эмбриона и плода.

У женщин, страдающих сахарным диабетом, повышен риск рождения детей с врожденными пороками развития, аномальной массой тела, неонатальной гиперинсулинемией, гипогликемией, изменениями толерантности к глюкозе, нарушениями липидного обмена, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем.

Одним из главных диагностических критериев сахарного диабета 1 типа остается высокое содержание глюкозы в крови. Но нормализация содержания данного показателя в крови больных сахарным диабетом 1 типа не всегда гарантирует благополучное течение гестации и ее исход, о чем свидетельствуют многочисленные данные отечественных и зарубежных ученых. По данным современных исследований многие ученые пришли к выводам, что возможные механизмы неблагоприятного влияния сахарного диабета 1 типа матери на перинатальные исходы во многом зависят от изменений в гуморальном звене материнской иммунной системы, а именно, повышенной продукции антител к инсулину.

В недавних исследованиях показана связь с наличием аутоантител к островковым клеткам у матерей с неблагоприятными неонатальными исходами. При этом у большинства больных сахарным диабетом 1 типа в крови выявляется высокий уровень антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы, в том числе антител к инсулину. В ряде случаев наступлению явного диабета предшествует довольно длительный

субклинический период, характеризующийся появлением в крови аутоантител против островково-специфических аутоантигенов.

Многочисленными исследованиями доказано отрицательное воздействие на онтогенез наличия аномального содержания в крови беременных женщин целого ряда аутоантител. У женщин с высоким уровнем антител к инсулину часто диагностируется задержка роста плода. Уровень антител к островковым клеткам у матерей напрямую коррелировал с частотой поступления их новорожденных детей в отделение интенсивной терапии. Эти данные дают основания для предположения о существовании иммунных механизмов поражения плода у женщин с диагнозом инсулинозависимый диабет. Также у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа выявлена индукция синтеза собственных антиостровковых аутоантител. При этом, как правило, прежде всего, синтезируются антиинсулиновые аутоантитела, а позже – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе.

Несмотря на то, что на современном этапе накоплено значительное количество данных о влиянии иммунных нарушений при сахарном диабете 1 типа у беременных на перинатальные исходы, до сих пор остается неясным воздействие антител различных порядков к инсулину (АТ1, АТ2 и АТ3) на особенности углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа и на состояние здоровья их детей. Подобные исследования представляются чрезвычайно важными, так как могут позволить раскрыть новые патогенетические механизмы влияния иммунных изменений у беременных с сахарным диабетом 1 типа на течение беременности и перинатальные исходы, а также разработать новые более эффективные методы коррекции диагностируемых нарушений. В связи с этим тема предпринятого исследования является актуальной и своевременной.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование Проценко А.М. на тему: «Патогенетическая роль антител к инсулину в перинатальных исходах при инсулинозависимом диабете у беременных» выполнено в соответствии с

тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Автором на экспериментальных моделях впервые изучена динамика продукции АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину в ответ на экзогенно вводимый инсулин.

Экспериментально доказано, что антиидиотипические антитела к инсулину (АТ2) специфически взаимодействуют с рецепторами инсулина, что позволяет рассматривать их в качестве антирецепторных антител.

На экспериментальных моделях показано, что избыточное содержание в крови АТ2 к инсулину по сравнению с уровнем АТ1 способствует повышению толерантности к глюкозе при проведении теста с глюкозной нагрузкой.

Впервые установлена корреляция повышенного содержания АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину с характером течения сахарного диабета 1 типа при беременности.

Впервые показана взаимосвязь между продукцией АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину у беременных с инсулинозависимым диабетом и состоянием новорожденного.

Выводы диссертации Проценко А.М. научно обоснованы, базируются на анализе достаточного фактического материала с применением современных методов (полимеризация инсулина глутаровым альдегидом, иммунизация лабораторных животных, синтез специфических иммуносорбентов, иммуноаффинное выделение антител, получение F(ab)2-фрагментов антител, конкурентный иммуноферментный анализ, феррицианидный метод определения восстанавливающих сахаров в сыворотке крови, иммуноферментные тест-системы содержания антител АТ1 (к инсулину), АТ2 (к инсулиновым рецепторам) и АТ3 в сыворотке крови, глюкозооксидазный метод, проточная цитометрия). Эти методы исследования, адекватные

поставленным цели и задачам научной работы, могут быть рекомендованы к использованию в прогнозировании состояния здоровья новорожденных у женщин с сахарным диабетом 1 типа, прогноза течения у них инсулинозависимого диабета и мониторинга проводимой терапии.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

В соответствии с поставленными целью и задачами автором проведена комплексная оценка патогенетических механизмов влияния продукции антител к инсулину разного порядка (АТ1, АТ2, АТ3) на патологические процессы у новорожденные от матерей с инсулинозависимым диабетом, что расширяет представления о регуляторном и дизрегуляторном влиянии гуморального аутоиммунитета, «иммунной сети» с направленностью к инсулину.

Заключения по исследованию роли антител к инсулину АТ1, АТ2, АТ3 были выполнены на основании метода твердофазного иммуноферментного анализа при определении антиинсулиновых антител различного порядка (АТ1, АТ2, АТ3) в крови людей и лабораторных животных с использованием тест-систем.

Заключения по роли экспрессии рецепторов к инсулину и глюкозе были выполнены на основании метода проточной цитометрии.

Результаты собственных исследований были сопоставлены с данными литературы с целью эффективной и достоверной оценки.

Формулировка автором темы работы, ее цели и задач, методов исследования обоснованы результатами анализа современных отечественной и зарубежной литературы.

Выводы, теоретические положения и практические результаты диссертации Проценко А.М. основаны на достаточном количестве обследованных пациенток, использовании современных методов лабораторных исследований, высокой специфичностью, надежностью и

воспроизводимостью созданных иммуноферментных тест-систем. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийских и международных научно-практических конференциях и опубликованы в российских журналах.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении знаний о патогенетическом механизме развития патологии у новорожденного от матерей с сахарным диабетом 1 типа вследствие продукции антител к инсулину. Результаты исследования показывают целесообразность применения тест-систем для определения АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину, что позволит более эффективно проводить прегравидарную подготовку женщинам с инсулинозависимым диабетом, мониторинг течения данного заболевания во время беременности, а также осуществлять прогноз здоровья новорожденных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования данных о состоянии здоровья новорожденных в зависимости от особенностей гуморального иммунитета к инсулину, что может послужить основой для создания новых эффективных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья новорожденных у женщин с сахарным диабетом 1 типа.

Структура и объем диссертации

Диссертация Проценко А.М. построена по традиционному плану. Работа содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и терминов, список литературы, включающий 216 источников, из которых 39 отечественных и 177

иностраных. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и содержит 9 таблиц и 11 рисунков.

Каждый раздел диссертации отражает цель исследования и прямо соответствует поставленным задачам.

Обзор литературы носит критический характер и достаточно отражает современное состояние вопросов влияния иммунных реакций у беременных с сахарным диабетом 1 типа на течение заболевания, его воздействие на беременность и перинатальные исходы у детей.

Раздел «Материалы и методы» дает полное представление адекватности и рациональности использованных методик исследования и достаточности выборки объектов исследования. В диссертации использованы современные и корректные методы статистического анализа в зависимости от типа распределения.

Описание полученных результатов проведено корректно и в полном соответствии с полученным фактическим материалом.

Обсуждение полученных результатов проведено детально и скрупулезно. Это дает основания считать, что выдвинутая научная гипотеза о влиянии антител к инсулину на перинатальные исходы у беременных с инсулинзависимым диабетом полностью доказана. Проведенное сравнение собственных результатов с данными ранее проведенных исследований, позволяет установить реальную степень новизны и научно-практическую значимость диссертации.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Проценко А.М. основаны на достаточном объеме наблюдений. Выводы соответствуют поставленной цели, задачам и полученным фактическим данным.

Работа изложена литературным языком, результаты исследований описаны последовательно и логично с достаточным подбором иллюстративного материала.

Результаты работы были изложены автором и обсуждены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и отражает все необходимые разделы выполненной работы. Автореферат написан литературным научным языком, грамматически и стилистически правильно, принципиальных замечаний по его содержанию нет. Тексты автореферата и публикаций автора соответствуют тексту диссертации, которая представлена целостно и логично, а также имеет существенную научную новизну и практическую значимость.

Замечания

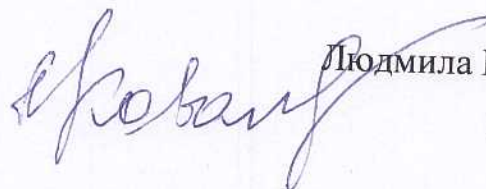
Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение


Диссертация Проценко Анны Мергеновны «Патогенетическая роль антител к инсулину в перинатальных исходах при инсулинзависимом диабете у беременных» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - оценки роли антител 1, 2 и 3 порядков к инсулину у беременных с сахарным диабетом 1 типа в перинатальных исходах. Диссертационная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а ее автор, Проценко Анна Мергеновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на объединенном заседании кафедры патофизиологии и общей патологии и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии БУВО СурГУ, протокол № 7 от 17 ноября 2022 года.

Заведующий кафедрой
патофизиологии и
общей патологии СурГУ
д.м.н., (14.00.16) профессор


Людмила Васильевна
Коваленко

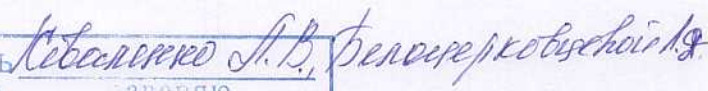
Заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии
СурГУ д.м.н., (14.00.01) профессор


Лариса Дмитриевна
Белоцерковцева

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Адрес: 628400, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, проспект Ленина 1, электронная почта rector@surgu.ru, телефон 8 (3462) 76-29-00, веб-сайт www.surgu.ru.



Подпись 
заверяю
ФКУ БУВО СурГУ
11 2022
