

ОТЗЫВ

Ищенко Анатолия Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, на автореферат диссертационной работы Королевой Елены Георгиевны «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Миома матки (ММ) — наиболее частая доброкачественная опухоль, встречающаяся у женщин репродуктивного возраста, распространенность которой увеличивается с возрастом. Хотя у большинства больных заболевание остается бессимптомным, клинические проявления миомы включают нарушения менструального цикла и репродуктивной дисфункции. Во время беременности интрамуральные миомы могут вызывать выкидыши, а крупные миомы могут нарушать развитие плода и сократительную способность миометрия. До недавнего времени не было единого мнения о причинах миомы матки. Считается, что развитию миомы матки способствуют несколько факторов: нарушение половых гормонов; хронические воспалительные заболевания женской половой сферы (хронический сальпингоофорит, инфекции, передающиеся половым путем); аборт, внутриматочные контрацептивы; эндокринные (щитовидная железа, надпочечники и др.) нарушения. Также, есть данные о генетической предрасположенности к миоме матки, а семейный анамнез заболевания считается фактором риска этого состояния. «Семейные формы» миомы матки отмечаются у 5-10% пациенток. Однако конкретные механизмы такой предрасположенности до недавнего времени не были описаны. Кроме того, внутри и вблизи миомы было обнаружено большее количество воспалительных клеток, таких как макрофаги и тучные клетки, по сравнению с более отдаленным миометрием.

Можно предположить, что такая избыточная пролиферация воспалительных, гладкомышечных и соединительнотканых клеточных элементов, наблюдаемая при миоме матки, является следствием потери контроля над нормальными процессами деления и дифференцировки клеток, которые в значительной степени контролируются системой факторов регуляции роста, хемокинов и цитокинов. Интегральное выражение провоспалительного, проангиогенного и склерогенного потенциала этих регуляторных факторов компенсируется семейством цитокинов, обладающих противовоспалительным и другими эффектами, подавляющими функциональную активность клеток. Исследованию этого процесса и посвящено актуальное диссертационное исследование Королевой Е.Г.

Королевой Е.Г. были самостоятельно получены оригинальные данные, имеющие неоспоримый научный и практический интерес. В ее исследовании были получены новые данные об изменениях концентрации в сыворотке крови наиболее активных представителей семейства цитокинов и хемокинов с зачастую альтернативными функциями. Отличительной особенностью исследования стало использование мультиплексного анализа. С помощью этой технологии несколько релевантных про- и противовоспалительных цитокинов могут быть обнаружены за один проход в одном образце с использованием технологии xMAP, реализованной методологией Luminex. Анализ включает использование двух флуоресцентных красителей в разных соотношениях, что позволяет проводить более 100 различных анализов в одном образце.

Диссертационная работа выполнена на клиническом материале. Объектом исследования являлись пациентки с ММ и контрольная группа практически здоровых женщин сопоставимого возраста и аналогичного европеоидного происхождения. Предмет исследования – образцы крови, изученные с помощью иммуноферментного и иммуногенетического исследования. Концентрации 24 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии; генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP –single nucleotide polymorphism) проводили методом RT-PCR (Real-Time ПЦР). Результаты обработаны с помощью методов статистического и корреляционного анализа.

В результате проведенного исследования впервые установлено, что наличие ММ у российских женщин европеоидного происхождения, родившихся и проживающих в Сибирском федеральном округе, сопровождается нарушением баланса цитокинов и хемокинов в сыворотке крови с альтернативным характером воздействия на процессы воспаления и ангиогенеза, что свидетельствует о системном характере нарушений в цитокиновой сети. Степень и характер выявленных нарушений зависят от наличия патологии эндометрия и количества миоматозных узлов. С помощью метода выделения максимальных взаимосвязей между признаками в корреляционном графе впервые получены три варианта корреляционных плеяд. Впервые изучен характер распределения полиморфных вариантов генов ряда исследованных цитокинов среди практически здоровых российских женщин и пациенток с ММ, показавший значительные различия в распределении как генотипов, так и комбинированных генетических признаков в сопоставляемых группах женщин европеоидного происхождения. При оценке предполагаемой информативности выявленных изменений для возможного использования в клинической практике впервые установлено, что максимальной информативностью обладают такие признаки, как TNF-308 GG: TNF-238 GG: IL17-197 AA, который не выявлен ни в одном случае контрольной группы, но с высокой частотой выявляется среди пациенток с ММ (OR = 12,22; $p = 0,0003$). При этом среди негативно ассоциированных с ММ признаков таких показателей с сопоставимой информативностью и прогностической значимостью гораздо больше.

Выявленные изменения сопровождаются отклонениями в характере распределения SNP регуляторных участков генов анализируемых цитокинов, что свидетельствует о вкладе этих признаков в генетическую предрасположенность к развитию ММ у части женщин. Ряд иммуногенетических признаков, со значительной частотой выявляемых преимущественно у пациенток с ММ, обладает высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано в клинической практике для выработки персонализированных прогностических критериев предрасположенности женщин к развитию ММ

Все положения, выносимые соискателем на защиту доказательны. Выводы диссертационной работы обоснованы и отражают результаты решения научных задач проведенного исследования. Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Королевой Е.Г. является самостоятельным законченным научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне, отличается новизной и имеет практическую ценность. Объяснение полученных данных вполне убедительны и высказанные суждения говорят о зрелости автора как вдумчивого исследователя, хорошо ориентирующегося в своей предметной области.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Содержание автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Королевой Е.Г. выполнена на профессиональном уровне, является самостоятельным

законченным научным исследованием и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
(специальность 3.1.4. – Акушерство и гинекология),
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины
им. Н.В.Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

А.И.Ищенко

Подпись профессора А.И.Ищенко заверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М.Сеченова,
д.м.н., профессор



О.Н.Воскресенская

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2
Тел: +74992480553 Электронная почта: rektorat@sechenov.ru