

Ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

государственный педиатрический
медицинский университет Минздра
доктор медицинских наук, профессор
Д. О. Иванов

« 17 » апреля 2025 г.

Отзыв ведущей организации

о научно-практической ценности диссертации Королевой Елены Георгиевны «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Актуальность исследования. Миома матки (лейомиома) является одним из наиболее распространенных доброкачественных новообразований матки у женщин, частота которого возрастает по мере увеличения возраста и сопровождается нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции. Лейомиомы являются развивающимися из гладкомышечной ткани опухолями, как одиночными, так и множественными, зачастую приводящими к первичному бесплодию и рецидивирующим выкидышам. Беременность и развитие миомы матки характеризуются необычайной скоростью роста миометрия, гиперпродукцией внеклеточного матрикса и повышением уровня экспрессии рецепторов пептидных и стероидных гормонов. Однако, в отличие от обычного послеродового миометрия, лейомиомы не могут спонтанно регрессировать путем апоптоза трансформированных миоцитов и подвергаться обратной послеродовой дедифференцировке. Необходимо отметить формирование миоматозных узлов у женщин всё более молодого возраста, а также увеличение возраста первых родов, что свойственно населению большинства экономически развитых стран.

До сих пор не выработано согласованного мнения о причинах развития

миомы матки у одних женщин при отсутствии у других при равных социальных, географических и этнических факторах, несмотря на то, что среди этиологических причин выделяют нарушение выработки половых гормонов, хронические воспалительные заболевания женской половой сферы, аборт, внутриматочные контрацептивы и т.п. В этом перечне видное место отводят и «генетической предрасположенности к возникновению миомы матки», что подтверждается доказанным наличием семейных форм данной патологии как минимум у 5 – 10 % женщин, однако конкретные механизмы такой предрасположенности не установлены. Таким образом, проведенное Королевой Е.Г. исследование является актуальным и отвечает вызовам современной медицинской науки и клинической практики.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Впервые установлено, что наличие миомы матки 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. Методом иммуноферментного анализа выявлено значительное, почти 6-кратное превышение концентраций IL-1 в группе с миомой относительно контрольной группы, для которой определены нормативные значения для данного цитокина – 9,00 (6,32; 12,96) пг/мл.

Степень и характер выявленных нарушений в цитокиновой сети зависят от наличия патологии эндометрия и количества миоматозных узлов. Так, клинико-иммунологический анализ пациенток с миомой матки выявил зависимость уровня концентрации IL-1 в сыворотке крови от состояния эндометрия, установленного по результатам предоперационной гистероскопии и исследования биоптатов эндометрия. Пациентки были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия патологии эндометрия. Значительное возрастание концентрации IL-6 во всей группе пациенток с миомой ($p < 0,001$) максимально выражено у пациенток с патологией эндометрия. Синхронность в изменениях содержания в сыворотке крови обоих провоспалительных цитокинов подтверждается и результатами корреляционного анализа, с наличием положительной связи между IL-1 и IL-6 как у практически здоровых женщин контрольной группы, так и у пациенток с миомой матки.

С помощью метода выделения максимальных взаимосвязей между признаками в корреляционном графе впервые получены три варианта корреляционных плеяд: группа корреляционных отношений, общих для практически здоровых женщин и пациенток с миомой матки, представленных шестью парами положительных корреляций (IL-1 – IL-6; IL-1 – IL-8; IL-4 – IL-10; IL-6 – IL-10; TNF- α – IL-1; TNF- α – IL-6), а также две группы альтернативных корреляционных графов, из которых одна характерна только для здоровых женщин (IL-1 – IL-4; IL-1 – IL-10; IL-4 – IL-6; IL-4 – TNF- α ; IL-6 – VEGF; IL-10 – TNF- α), а вторая группа специфична исключительно для пациенток с миомой матки (IL-6 – IL-8, TNF- α – IL-8 и IL-1 – VEGF).

Впервые среди практически здоровых российских женщин и пациенток с миомой матки изучен характер распределения полиморфных вариантов генов ряда исследованных цитокинов, показавший значительные различия в распределении как генотипов, так и комбинированных генетических признаков в сопоставляемых группах женщин европеоидного происхождения. Впервые выявлены устойчивые позитивные связи гомозиготных генотипов TNF-238 GG и TNF-308 GG с IL17A-197 AA у пациенток с миомой матки относительно контрольной группы. Еще более выражена позитивная ассоциативная связь гомозиготной комбинации TNF-308 GG \ TNF-238 GG \ IL17A-197 AA среди пациенток с миомой. Обращает на себя внимание 4-кратное повышение частоты встречаемости этого гомозиготного варианта AA среди пациенток с миомой до величины 0,155 ($p = 0,0096$). Эти результаты вносят очень важный вклад в изучение этиологии миомы матки.

Результаты диссертационного исследования используются в лечебной и диагностической деятельности отделений клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН.

Обоснованность научных положений и выводов. В диссертации Е.Г. Королевой представлены результаты комплексного исследования цитокиновой сети пациенток с миомой матки. Для этого автором проведено клиническое исследование и хирургическое лечение 109 пациенток в возрасте от 23 до 61 лет с диагнозом «миома матки». Контрольную группу составили 92 женщины аналогичного возраста без миомы и других гинекологических заболеваний, обследованные в рамках профилактических осмотров. В образцах сывороток крови изучены концентрации цитокинов с про- и

противовоспалительной активностью, факторов регуляции ангиогенеза и хемокинов методом проточной цитофлуориметрии BioPlex микроанализа (microarray) с помощью микросфер, нагруженных мечеными моноклональными антителами. Методом полимеразной цепной реакции проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов ряда цитокинов: TNF-863C/A, TNF-308G/A, TNF-238G/A, IL1B-31T/C, IL6-174C/G, IL8-251T/A, IL17A-197G/A. Данные получены на современном сертифицированном калиброванном оборудовании. Полученные результаты обработаны с применением адекватных статистических методов и являются достоверными.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы полученным фактическим материалом. Сформулированные автором выводы работы характеризуются конкретностью и четкостью и отвечают цели и задачам диссертационного исследования. В целом, в результате проведенных исследований был получен большой фактический материал, проведен его тщательный анализ и сопоставление с современными научными данными.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. В диссертационной работе установлены изменения концентраций цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у пациенток с миомой матки. Значительные отклонения в функционировании элементов цитокиновой сети при доброкачественном опухолевом процессе в матке связаны с вариантами клинического течения. Наличие миомы сопровождается значительным превышением содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови пациенток на фоне менее выраженного повышения концентраций цитокинов с противовоспалительной активностью IL-4 и IL-10. Это указывает на необходимость системного подхода к анализу взаимосвязанных изменений состояния цитокиновой сети, находящейся под полигенным контролем.

При исследовании частоты распределения 10 SNP генов провоспалительных цитокинов TNF-863C/A, TNF-308G/A, TNF-238G/A, IL17-197A/G, IL1B-31T/C, IL6-174C/G, IL8-251T/A и противовоспалительных цитокинов IL4-590C/T, IL10-592 A/C, IL10-1082A/G у женщин с миомой матки и репрезентативной контрольной группе выявлено 129 признаков, различающихся между собой с достоверностью менее 0,05. Отмечены признаки, частота которых значительно снижена среди пациенток с миомой

относительно контрольной группы, что свидетельствует о том, что у женщин без миомы преобладают комбинации SNP генов цитокинов с протективным эффектом.

При оценке информативности выявленных изменений для использования в прогностических целях заслуживает внимания такой признак, как TNF-308 GG : TNF-238 GG:IL17-197 AA, который не выявлен ни в одном случае контрольной группы, но часто выявляется среди пациенток с миомой матки ($OR = 12,22$; $p = 0,0003$).

В целом, продемонстрирован вклад конкретных иммуногенетических параметров в генетическую предрасположенность к развитию миомы матки у исследованных российских женщин Сибирского федерального округа.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. На основании полученных результатов исследования полиморфных вариантов генов цитокинов TNFA, IL-4 и IL-17 в диссертации Е.Г. Королевой разработан прогностический алгоритм, с помощью «обучающей выборки» позволивший выявить два наиболее значимых лабораторных показателя прогноза предрасположенности конкретной женщины к развитию миомы матки с показателем положительного прогностического значения и специфичности 100 % и вероятностью реализации правильного прогноза 95 %.

В сочетании с тремя выявленными показателями прогноза резистентности женщины к развитию миомы алгоритм позволяет формировать группы повышенного риска развития заболевания для диспансерного наблюдения, проведения профилактических мероприятий и выработки рекомендаций по репродуктивному поведению женщин в молодом возрасте – без отсроченной реализации деторождения.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

Аргументированное заключение о соответствии диссертации п. 9 Положения о присуждении ученых степеней.

Диссертационная работа Королевой Елены Георгиевны «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Коненкова Владимира Иосифовича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - выявление конституциональных предикторов миомы матки на основе анализа ассоциированности сывороточных цитокинов, регулирующих активность воспаления и ангиогенеза, со структурами регуляторных фрагментов соответствующих генов, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация 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 Королева Е.Г. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 10 от 15 апреля 2025 г.).

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор (3.1.4 – Акушерство
и гинекология)

Рухляда Николай Николаевич

Подпись профессора Рухляда Н.Н. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский

университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

кандидат филологических наук, доцент

Могилева Ирина Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России). 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
E-mail: spb@gpmu.org Тел: +7 (812) 295-06-46; 542-39-83